

JP2002293764

**Title:**  
**AMINOETHANOL DERIVATIVE**

**Abstract:**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a medicine having an inhibitory activity against a cholesteryl ester-transferring protein and useful as a blood lipid-reducing agent, etc.

**SOLUTION:** This aminoethanol derivative is a compound expressed by the formula (I) (wherein, Ar<sup>1</sup> is an aromatic ring which may have substituent(s) Ar<sup>2</sup> is an aromatic ring having substituent(s); OR' is hydroxy which may be blocked; R is an acyl; R' is H or a hydrocarbon group which may have substituent(s)) or its salt.

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-293764

(P2002-293764A)

(43) 公開日 平成14年10月9日 (2002. 10. 9)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード <sup>*</sup> (参考)
C 0 7 C 233/18		C 0 7 C 233/18	4 C 0 2 2
A 6 1 K 31/165		A 6 1 K 31/165	4 C 0 2 3
31/166		31/168	4 C 0 3 3
31/222		31/222	4 C 0 3 7
31/223		31/223	4 C 0 5 5
審査請求 未請求 請求項の数58 O L (全 308 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2002-17487(P2002-17487)

(22) 出願日 平成14年1月25日(2002. 1. 25)

(31) 優先権主張番号 特願2001-19280(P2001-19280)

(32) 優先日 平成13年1月26日(2001. 1. 26)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72) 発明者 郡 正城

兵庫県神戸市西区竹の台5丁目15番7号

(72) 発明者 ▲濱▼村 和雅

兵庫県川西市萩原台東1丁目25

(72) 発明者 布施 広光

茨城県つくば市春日1丁目7番地9-1404号

(74) 代理人 100080791

弁理士 高島 一

最終頁に続く

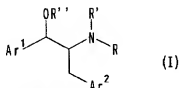
(54) 【発明の名称】 アミノエタノール誘導体

(57) 【要約】

【課題】 コレステルエステル転送タンパク阻害作用を有し、血中脂質低下剤として有用な医薬を提供する。

【解決手段】 式

【化1】

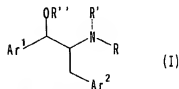


〔式中、Ar<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい芳香環基を、Ar<sup>2</sup>は置換基を有する芳香環基を、OR'は保護されていてもよい水酸基を、Rはアルキル基を、R'は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物またはその塩。



2-テトラフルオロエトキシ]ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ[a]シクロオクテン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-イソプロピルベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-フェノキシフェニル)-1-(4-トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-フェニルオキシ)フェニル]-1-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-(4-(4-グロ-3-エチルフェニル)オキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-1-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル]メチル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-(2-フルオロピリジン-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-(6-フルオロピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシ-1-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-クロロ-1-ナフトアミド、4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)メチル]エチル]-1-ナフトアミドまたはその塩である請求項1記載の化合物。

【請求項18】 式【化2】

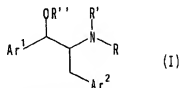


(I)

〔式中、Ar<sup>1</sup>は置換基を有しているもよい芳香環基を、Ar<sup>2</sup>は置換基を有する芳香環基を、OR'は保護されているもよい水酸基を、Rはアシル基を、R'は水素原子または置換基を有しているもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物またはその塩のプロドラッグ（ただし、ベンジル-[2(S)-ヒドロキシ-2-チアゾール-2-イル-1(S)-(4-トリフルオロメチル)ベンジル]-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステルは除く。）

【請求項19】 式

【化3】



(I)

〔式中、Ar<sup>1</sup>は置換基を有しているもよい芳香環基を、Ar<sup>2</sup>は置換基を有する芳香環基を、OR'は保護されているもよい水酸基を、Rはアシル基を、R'は水素原子または置換基を有しているもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

【請求項20】 コレステリルエステル転送阻害剤である請求項1記載の組成物。

【請求項21】 高密度リポ蛋白-コレステロール上昇剤である請求項1記載の組成物。

【請求項22】 低密度リポ蛋白-コレステロール低下剤である請求項1記載の組成物。

【請求項23】 超低密度リポ蛋白-コレステロール低下剤である請求項1記載の組成物。

【請求項24】 トリグリセリド低下剤である請求項1記載の組成物。

【請求項25】 急性冠動脈症候群の予防治療剤である請求項1記載の組成物。

【請求項26】 急性心筋梗塞の予防治療剤である請求項1記載の組成物。

【請求項27】 不安定狭心症の予防治療剤である請求項1記載の組成物。

【請求項28】 PTCAまたはステント留置後の動脈再狭窄の予防治療剤である請求項1記載の組成物。

【請求項29】 末梢動脈閉塞症の予防治療剤である請求項1記載の組成物。

【請求項30】 高脂血症の予防治療剤である請求項1



9記載の組成物。

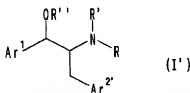
【請求項31】 脳梗塞の予防治療剤である請求項19記載の組成物。

【請求項32】 脳卒中の予防治療剤である請求項19記載の組成物。

【請求項33】 動脈硬化薬の進展抑制剤である請求項19記載の組成物。

【請求項34】 式

【化4】



〔式中、Ar<sup>1</sup>は置換基を有しているもよい芳香環基を、Ar<sup>2</sup>は置換基を有しているもよい芳香環基を、OR<sup>1</sup>は保護されていてもよい水酸基を、Rはアルキル基を、R<sup>1</sup>は水素原子または置換基を有しているもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有するコレステリルエステル転送蛋白阻害剤。

【請求項35】 高脂血症の予防治療剤である請求項34記載の剤。

【請求項36】 急性冠動脈症候群の予防治療剤である請求項34記載の剤。

【請求項37】 急性心筋梗塞の予防治療剤である請求項34記載の剤。

【請求項38】 不安定狭心症の予防治療剤である請求項34記載の剤。

【請求項39】 PTCAあるいはステント留置後の動脈再狭窄の予防治療剤である請求項34記載の剤。

【請求項40】 末梢動脈閉塞症の予防治療剤である請求項34記載の剤。

【請求項41】 脳梗塞の予防治療剤である請求項34記載の剤。

【請求項42】 脳卒中の予防治療剤である請求項34記載の剤。

【請求項43】 動脈硬化薬の進展抑制剤である請求項34記載の剤。

【請求項44】 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるコレステリルエステル転送蛋白の阻害方法。

【請求項45】 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における高脂血症の予防または治療方法。

【請求項46】 コレステリルエステル転送蛋白阻害のための医薬の製造のための請求項1記載の化合物またはその塩の使用。

【請求項47】 高脂血症の予防・治療のための医薬の

製造のための請求項1記載の化合物またはその塩の使用。

【請求項48】 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における急性冠動脈症候群の予防または治療方法。

【請求項49】 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における急性心筋梗塞の予防または治療方法。

【請求項50】 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における不安定狭心症の予防または治療方法。

【請求項51】 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるPTCAあるいはステント留置後の動脈再狭窄の予防または治療方法。

【請求項52】 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における末梢動脈閉塞症の予防または治療方法。

【請求項53】 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における脳梗塞の予防または治療方法。

【請求項54】 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における脳卒中の予防または治療方法。

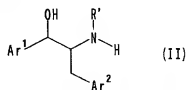
【請求項55】 請求項1記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における動脈硬化薬の進展抑制方法。

【請求項56】 請求項34記載の式(I')で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるコレステリルエステル転送蛋白の阻害方法。

【請求項57】 コレステリルエステル転送蛋白阻害のための医薬の製造のため請求項34記載の式(I')で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの使用。

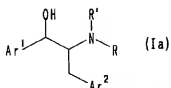
【請求項58】 式

【化5】



〔式中の記号は、請求項1記載と同意義〕で表される化合物またはその塩をアシル化反応に付し。式

【化6】



【式中の記号は、請求項1記載と同意義】で表される化合物またはその塩を、所望により、水酸基の保護反応に付すことを特徴とする請求項1記載またはその塩の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、コレステリルエステル転送蛋白阻害を示す新規アミノエタノール誘導体などに関する。

【0002】

【従来の技術】高コレステロール血症、特に血清中の低密度リポ蛋白(LDL)ーコレステロールが高いことが動脈硬化性疾患(例、心筋梗塞、狭心症、脳梗塞など)の危険因子であることは、数多くの疫学調査によって明らかにされている。血清LDLーコレステロールを低下させる薬剤としては、3ーヒドロキシ3ーメチルグルタリルコエンザイムA(HMG-CoA)還元酵素を阻害する薬剤が臨床において用いられており、冠動脈疾患が発生する率の低下に対して一定の効果があることが大規模臨床試験において明らかになっている(N. Engl. J. Med., 34, 498-511(1999))が、その効果は十分に満足できるものではない。一方、血清中の高密度リポ蛋白(HDL)ーコレステロール濃度が冠動脈疾患の発生率と逆相関を示すことが疫学的に知られており(N. Engl. J. Med., 321, 1311-1316(1989), Am. Heart J., 110, 1100-1107(1985))、血清HDLーコレステロールを上昇させる薬剤が動脈硬化性疾患を予防、治療するための薬剤として注目されている。コレステリルエステル転送蛋白(CETP)はHDLからLDLおよび超低密度リポ蛋白(VLDL)へのコレステリルエステルの転送を触媒する蛋白質であり(J. Lipid Res., 34, 1255-1274(1993))、コレステロールの逆転送系、すなわち末梢組織から肝臓へのコレステロールの転送と大きく関与している。コレステロールの逆転送系としては以下の3つの経路が知られている。

(1)末梢組織に蓄積した遊離コレステロールはHDLにより引き抜かれ、レシチンーコレステロールアシルトランスフェラーゼ(LCAT)の作用を受けてHDL上でコレステリルエステルに変換される。HDL上のコレステリルエステルはCETPによりLDLやVLDLにトリグリセリドと交換で転送され、LDL受容体を介して肝臓にコレステロールが転送される。

(2)HDLはアポ蛋白E含有HDLとなった後にLDL受容体を介して肝臓に取り込まれる。

(3)HDL上のコレステリルエステルがHDL受容体を介して直接肝臓に取り込まれる。CETPはコレステロール逆転送系に大きく関与していることから、その血中の活性強度は血中HDLーコレステロール濃度制御に関係があると考えられる。CETPと血中HDLーコレステロール濃度との関連に関しては例えば以下の知見が得られている。ウサギおよびハムスターにおいてCETPモノクローナル抗体によりCETP活性を阻害すると血清HDLーコレステロール濃度が上昇する(J. Clin. Invest., 84, 129-137(1989), Atherosclerosis, 110, 101-109(1994))。CETPを発現したトランスジェニックマウスおよびトランスジェニックラットにおいてLDLーコレステロール濃度が上昇する(J. Biol. Chem., 266, 10796-10801(1991), Nat. Med., 5, 1383-1389(1999))。また、疫学的調査から遺伝子変異によりCETP活性が減少または欠損した人では血中HDLーコレステロール濃度が上昇している(Nature, 342, 448-451(1989), Atherosclerosis, 58, 175-186(1985))。

【0003】以上の知見からCETP活性強度は動脈硬化抑制的であるHDLーコレステロールと逆相関の関係があると考えられ、CETP活性を阻害すれば冠動脈疾患進展に対する危険度を下げることができると期待される。実際、CETP活性は動物種により差があり、CETP活性の高い動物(ウサギなど)においてはコレステロール負荷による動脈硬化が惹起されるが、CETPを有さない動物(ラットなど)では動脈硬化が惹起されにくいことが知られている。また、ウサギにアンチセンスRNAを投与することにより持続的にCETP活性を阻害した場合に、血中HDLーコレステロール濃度が上昇し、動脈硬化病変の進展が抑制された(J. Biol. Chem., 273, 5033-5036(1998))。したがって、CETP活性を抑制する薬剤は、HDLからLDL、VLDLへのコレステロール転送を阻害し、動脈硬化抑制的であるHDLーコレステロールを増加させると同時に動脈硬化促進的であるVLDLーコレステロール、LDLーコレステロールを減少させることにより、動脈硬化性疾患に対して抑制的に働くことが期待される。すなわちCETP活性を抑制する薬剤は、急性冠動脈症候群、急性心筋梗塞、不安定狭心症、PTCAあるいはステント留置後の動脈再狭窄、末梢動脈閉塞症、高脂血症、脳梗塞、脳卒中等の疾患を予防または治療する薬剤、あるいは動脈硬化果の進展抑制剤になることが期待される。CETP阻害作用を有する薬剤としては、例えば国際特許WO99/41237号、lip

ids, 29, 811-818 (1994)、国際特許 WO98/35937号、Atherosclerosis, 128, 59-66 (1997)、Bioorganic Med. Chem. Lett., 6, 919-922 (1996)、米国特許第5, 925, 645号、米国特許第5, 932, 587号、欧州特許825185号、欧州特許818448号、Angew. Chem., Int. Ed., 38, 3373-3375 (1999)、国際特許 WO99/14174号、国際特許 WO00/18724号、国際特許 WO00/17164号等に開示されている。

【0004】一方、アミノエタノール誘導体としては、例えば、特開平11-286478号に抗ウイルス剤の原料となる化合物として、ベンジル-[2(S)-ヒドロキシ-2-チアゾール-2-イル-1(S)-(4-トリフルオロメチル-ベンジル)-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステルが開示され、また、国際特許 WO99/45928号には自己免疫疾患を改善する作用を有する化合物の原料となる化合物が、特開平11-246437号には消化管粘膜保護作用を有する化合物の原料となる化合物が、国際特許 WO98/18794号にはキマーゼ阻害作用を有する化合物の原料となる化合物が、Lett. Pept. Sci., 2, 229-232 (1995) には HIV-1 プロテアーゼ阻害作用および DPP-IV 阻害作用を有する化合物の原料となる化合物が、国際特許 WO98/25574号にはアンジオテンシン I キマーゼ阻害作用を有する化合物の原料となる化合物が、国際特許 WO89/10752号にはレトロウイルスプロテアーゼ阻害作用を有する化合物の原料となる化合物が、欧州特許第231919号にはレニン阻害作用を有する化合物が、仏国特許第1578851号にはアドレナリン作用作用を有する化合物が、それぞれ開示されているが、これらの化合物が動脈硬化性疾患予防・治療作用を有することの開示はなく、またそれを示唆する記述もない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】血漿HDL-コレステロール(HDL-C)を増加させる薬剤としてはフィブラート系薬剤、ニコチン酸が使用されているが、いずれもHDL-C増加作用は間接的であり、また副作用が懸念されている。HDL-コレステロールを直接増加させ、虚血性心および脳疾患、末梢動脈閉塞症などの動脈硬化性疾患の予防あるいは治療において、十分に満足できる効果を有する新規な薬剤の開発が待たれているのが現状である。

発明の開示

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、下記の特異な置換基を有するアミノエタノール誘導体がコレステロールエステルトランスフェラーゼプロテイン(LCETP)を阻害することにより血漿HDL-Cを増加させ、優れた動脈硬

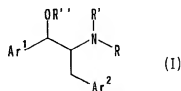
化性疾患予防・治療作用を発揮することを見い出して、本研究を完成するに至った。

【0007】すなわち本発明は

(1)式

【0008】

【化7】



【0009】〔式中、Ar<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい芳香環基を、Ar<sup>2</sup>は置換基を有する芳香環基を、OR'は保護されていてもよい水酸基を、Rはアシル基を、R'は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物またはその塩(ただし、ベンジル-[2(S)-ヒドロキシ-2-チアゾール-2-イル-1(S)-(4-トリフルオロメチル-ベンジル)-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステルは除く)；

(2) Ar<sup>1</sup>が置換基を有していてもよいまたは6員の芳香環基である前記(1)記載の化合物；

(3) Ar<sup>1</sup>が置換基を有していてもよいフェニル基である前記(1)記載の化合物；

(4) Ar<sup>2</sup>が置換基を有するまたは6員の芳香環基である前記(1)記載の化合物；

(5) Ar<sup>2</sup>が置換基を有するフェニル基である前記(1)記載の化合物；

(6) Rが式 R<sup>10</sup>CO- (R<sup>10</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す)で表される基である前記(1)記載の化合物；

(7) R<sup>10</sup>が置換基を有していてもよい環状炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基である前記(1)記載の化合物；

(8) R'が水素原子またはアシル基である前記(1)記載の化合物；

(9) R'が式 R<sup>10</sup>CO- (R<sup>10</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す)で表される基である前記(1)記載の化合物；

(10) R<sup>10</sup>が置換基を有していてもよいアルキル基である前記(8)記載の化合物；

(11) R'が水素原子である前記(1)記載の化合物；

(12) R'が水素原子である前記(1)記載の化合物；

(13) Rが式 R<sup>10</sup>CO- (R<sup>10</sup>は置換基を有していてもよい環状炭化水素基または置換基を有していてもよい

い複素環基を示す)で表される基であり、R' が水素原子であり、R' が水素原子である前記(1)記載の化合物;

(14) A<sup>1</sup>がハロゲン原子、ハロゲン化されているもよい低級アルキル基、ハロゲン化されているもよい低級アルコキシ基および置換基を有しているもよいアリーロキシ基から選ばれた置換基を有しているもよい置換基または6員の芳香環基であり、A<sup>2</sup>がハロゲン原子、ハロゲン化されているもよい低級アルキル基およびハロゲン化されているもよい低級アルコキシ基から選ばれた置換基を有する置換基を有する置換基または6員の芳香環基であり、Rがハロゲン原子、ハロゲン化されているもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシおよびハロゲン化されているもよいC<sub>1-6</sub>アルキルから選ばれた置換基をそれぞれ有しているもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル、C<sub>6-10</sub>アリーロ-カルボニル、ジヒドロナフタレンカルボニル、テトラヒドロナフタレンカルボニル、ベンゾシクロヘプタエンカルボニルまたはベンゾシクロオクテンカルボニルであり、R' が水素原子であり、R' が水素原子である前記(1)記載の化合物;

(15) 5または6員の芳香環基がフェニル基、ビリジル基、チエニル基、フリル基またはチアゾリル基である前記(14)記載の化合物;

(16) 5または6員の芳香環基がフェニル基、ビリジル基またはチエニル基であり、Rがハロゲン原子、ハロゲン化されているもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシおよびハロゲン化されているもよいC<sub>1-6</sub>アルキルから選ばれた置換基をそれぞれ有しているもよくナフタレンカルボニル、ジヒドロナフタレンカルボニル、テトラヒドロナフタレンカルボニル、ベンゾシクロヘプタエンカルボニルまたはベンゾシクロオクテンカルボニルである前記(14)記載の化合物;

【0010】(17) N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、4-フルオロ-N- [ (1R, 2S) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]-1-ナフタレンカルボキサミド、N-[ (1R, 2S) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-5, 6-ジヒドロナフタレン-1-カルボキサミド、N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7, 8, 9-テ-

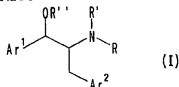
トラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、4-フルオロ-N- [ (1R, 2S) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド、N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ [a] シクロオクテン-1-カルボキサミド、N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-イソプロピルベンジル)エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[ (1RS, 2SR) -2-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[ (1RS, 2SR) -2-ヒドロキシ-2-(4-フェノキシフェニル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[ (1RS, 2SR) -2-ヒドロキシ-2-(4-フェニルオキシ)フェニル)-1-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-(4-クロロ-3-エチルフェニル)オキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-1-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[ (1RS, 2SR) -2-(2-フルオロビリジン-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-クロロ-1-ナフトアミド、4-フルオロ-N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[ (2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-4-ベンゾジオキシン-6-イル)メチル]エチル]-1-ナフトアミ

ドまたはその塩である前記(1)記載の化合物:

(18)式

【0011】

【化8】

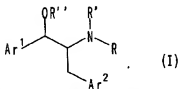


【0012】〔式中、Ar<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい芳香環基を、Ar<sup>2</sup>は置換基を有する芳香環基を、OR<sup>''</sup>は保護されていてもよい水酸基を、Rはアシル基を、R'は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物またはその塩のプロドラッグ(ただし、ベンジル-[2(S)-ヒドロキシ-2-チアゾール-2-イル-1(S)-(4-トリフルオロメチルベンジル)-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステルは除く);

(19)式

【0013】

【化9】



【0014】〔式中、Ar<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい芳香環基を、Ar<sup>2</sup>は置換基を有する芳香環基を、OR<sup>''</sup>は保護されていてもよい水酸基を、Rはアシル基を、R'は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有する医薬組成物;

(20) コレステリルエステル転送蛋白阻害剤である前記(19)記載の組成物;

(21) 高密度リポ蛋白-コレステロール上昇剤である前記(19)記載の組成物;

(22) 低密度リポ蛋白-コレステロール低下剤である前記(19)記載の組成物;

(23) 超低密度リポ蛋白-コレステロール低下剤である前記(19)記載の組成物;

(24) トリグリセリド低下剤である前記(19)記載の組成物;

(25) 急性冠動脈症候群の予防治療剤である前記(19)記載の組成物;

(26) 急性心筋梗塞の予防治療剤である前記(19)記載の組成物;

(27) 不安定狭心症の予防治療剤である前記(19)記載の組成物;

(28) PTCAあるいはステント留置後の動脈再狭窄の予防治療剤である前記(19)記載の組成物;

(29) 末梢動脈閉塞症の予防治療剤である前記(19)記載の組成物;

(30) 高脂血症の予防治療剤である前記(19)記載の組成物;

(31) 脳梗塞の予防治療剤である前記(19)記載の組成物;

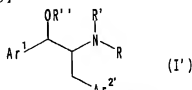
(32) 脳卒中の予防治療剤である前記(19)記載の組成物;

(33) 動脈硬化薬の進展抑制剤である前記(19)記載の組成物;

(34)式

【0015】

【化10】



【0016】〔式中、Ar<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい芳香環基を、Ar<sup>2</sup>は置換基を有していてもよい芳香環基を、OR<sup>''</sup>は保護されていてもよい水酸基を、Rはアシル基を、R'は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグを含有するコレステリルエステル転送蛋白阻害剤;

(35) 高脂血症の予防治療剤である前記(34)記載の剤;

(36) 急性冠動脈症候群の予防治療剤である前記(34)記載の剤;

(37) 急性心筋梗塞の予防治療剤である前記(34)記載の剤;

(38) 不安定狭心症の予防治療剤である前記(34)記載の剤;

(39) PTCAあるいはステント留置後の動脈再狭窄の予防治療剤である前記(34)記載の剤;

(40) 末梢動脈閉塞症の予防治療剤である前記(34)記載の剤;

(41) 脳梗塞の予防治療剤である前記(34)記載の剤;

(42) 脳卒中の予防治療剤である前記(34)記載の剤;

(43) 動脈硬化薬の進展抑制剤である前記(34)記載の剤;

(44) 前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるコレステリルエステル転送蛋白の阻害方法;

(45) 前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量

を哺乳動物に投与することと特徴とする哺乳動物における高脂血症の予防または治療方法；

(46) コレステルエステル転送蛋白阻害のための医薬の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩の使用；

(47) 高脂血症の予防・治療のための医薬の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩の使用；

(48) 前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することと特徴とする哺乳動物における急性冠動脈症候群の予防または治療方法；

(49) 前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することと特徴とする哺乳動物における急性心筋梗塞の予防または治療方法；

(50) 前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することと特徴とする哺乳動物における不安定狭心症の予防または治療方法；

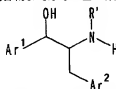
(51) 前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することと特徴とする哺乳動物におけるPTCAあるいはステント留置後の冠動脈再狭窄の予防または治療方法；

(52) 前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することと特徴とする哺乳動物における末梢動脈閉塞症の予防または治療方法；

(53) 前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することと特徴とする哺乳動物における脳梗塞の予防または治療方法；

(54) 前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することと特徴とする哺乳動物における脳卒中の予防または治療方法；

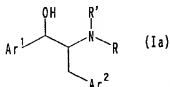
(55) 前記(1)記載の化合物またはその塩の有効



【0018】【式中の記号は、前記(1)記載と同意義】で表される化合物またはその塩をアシル化反応に付し、式

【0019】

【化12】



【0020】【式中の記号は、前記(1)記載と同意義】で表される化合物またはその塩を得、所望により、水素基の保護反応に付すことを特徴とする前記(1)記

を哺乳動物に投与することと特徴とする哺乳動物における動脈硬化の進展抑制方法；

(56) 急性冠動脈症候群の予防治療剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩の使用；

(57) 急性心筋梗塞の予防治療剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩の使用；

(58) 不安定狭心症の予防治療剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩の使用；

(59) 末梢動脈閉塞症の予防治療剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩の使用；

(60) 高脂血症の予防治療剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩の使用；

(61) 脳梗塞の予防治療剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩の使用；

(62) 脳卒中の予防治療剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩の使用；

(63) 動脈硬化の進展抑制剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩の使用；

(64) 前記(34)記載の式(I')で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することと特徴とする哺乳動物におけるコレステリルエステル転送蛋白の阻害方法；

(65) コレステルエステル転送蛋白阻害剤のための医薬の製造のため前記(34)記載の式(I')で表される化合物またはその塩、またはそのプロドラッグの使用；

(66) 式

【0017】

【化11】

(II)

載またはその塩の製造法などに関する。

【0021】本明細書中で用いられる用語「アシル基」としては、例えばR<sup>1</sup>COOH、R<sup>1</sup>OCO<sup>+</sup>OHなどのカルボン酸、例えばR<sup>1</sup>SO<sub>3</sub>Hなどのスルホン酸、例えばR<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>Hなどのスルフィン酸、例えばR<sup>1</sup>OPO(O<sup>-</sup>R<sup>2</sup>)OHなどのリン酸、例えばR<sup>1</sup>N(R<sup>2</sup>)COOHなどのカルバミン酸(R<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、R<sup>2</sup>は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)などからOH基を除いて得られるアシル基が用いられ、具体的にはR<sup>1</sup>CO、R<sup>1</sup>OCO、R<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>、R<sup>1</sup>SO、R<sup>1</sup>OPO(O<sup>-</sup>R<sup>2</sup>)、R<sup>1</sup>N(R<sup>2</sup>)C(O<sup>-</sup>R<sup>2</sup>)は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、R<sup>2</sup>は水素

原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)などが用いられる。

【0022】本明細書中で用いられる用語「置換されている」ともよい炭化水素基の「炭化水素基」とは、例えばアルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、シクロアルケニル基、アルキニル基、アリール基、アリール基などを示す。該「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、後述する「アルキル基」及び「シクロアルキル基」が有していてもよい置換基と同様のものなどが用いられる。該「アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシルなどの「直鎖状または分枝状のC<sub>1-18</sub>アルキル基」などが用いられる。該「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、アダマンチルなどの「C<sub>3-12</sub>シクロアルキル基」などが用いられる。

【0023】該「アルキル基」及び「シクロアルキル基」が有していてもよい置換基としては、例えば(i)ニトロ基、(ii)ヒドロキシ基、オキソ基、(iii)シアノ基、(iv)カルバモイル基、(v)モノまたはジ-C<sub>1-4</sub>アルキル-カルバモイル基(例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N、N-ジメチルカルバモイル、N、N-ジエチルカルバモイルなど)、モノまたはジ-フェニル-カルバモイル基、モノまたはジ-ベンジル-カルバモイル基、カルボキシ-カルバモイル基、C<sub>1-4</sub>アルコキシ-カルボニル-カルバモイル基、(vi)カルボキシル基、(vii)C<sub>1-4</sub>アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニルなど)、(viii)スルホ基(-SO<sub>2</sub>OH)、(ix)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(x)ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなど)、ヒドロキシ基で置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基、カルボキシ基で置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基、C<sub>1-4</sub>アルコキシ-カルボニル基で置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基、C<sub>1-4</sub>アルコキシ-C<sub>1-4</sub>アルコキシ基、(xi)フェノキシ基、フェノキシ-C<sub>1-4</sub>アルキル基、フェノキシ-C<sub>1-4</sub>アルコキシ基、(xii)ハロゲン化されていてもよいフェニル基、ハロゲン化されていてもよいフェニル-C<sub>2-4</sub>アルケニル基、ハロゲン化されていてもよいフェノキシ基(例えば、o-, m-またはp-クロロフェノキシ、o-, m-またはp-プロモフェノキシなど)、ビリジールコキシ基、C<sub>3-12</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-18</sub>シクロ

アルキル-C<sub>1-4</sub>アルコキシ基、C<sub>3-18</sub>シクロアルキル-C<sub>1-4</sub>アルキル基、(xiii)ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>2-4</sub>アルケニル基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオなど)、ヒドロキシ基で置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキルチオ基、(xiv)メルカプト基、チオキソ基、(xv)ハロゲン原子、カルボキシル基およびC<sub>1-4</sub>アルコキシ-カルボニル基から選ばれる置換基でそれぞれ置換されていてもよいベンジルオキシ基またはベンジルチオ基、(xvi)ハロゲン化されていてもよいフェニルチオ基、ビリジルチオ基、フェニルチオ-C<sub>1-4</sub>アルキル基、ビリジルチオ-C<sub>1-4</sub>アルキル基、(xvii)ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキルスルフィニル基(例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニルなど)、フェニルスルフィニル基、フェニルスルフィニル-C<sub>1-4</sub>アルキル基、(xviii)ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、フェニルスルホニルなど)、フェニルスルホニル基、フェニルスルホニル-C<sub>1-4</sub>アルキル基、(xix)アミノ基、アミノスルホニル基、(xx)C<sub>1-3</sub>アシルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノなど)、ベンジルオキシカルボニルアミノ、(xxi)モノまたはジ-C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど)、(xxii)4ないし6員環状アミノ基(例えば、1-アゼチン、1-ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、1-ピペラジンなど)、4ないし6員環状アミノ-カルボニル基(例えば、1-アゼチン-カルボニル、1-ピロリジン-カルボニル、ピペリジン-カルボニル、モルホリン-カルボニル、チオモルホリン-カルボニル、1-ピペラジン-カルボニルなど)、4ないし6員環状アミノ-C<sub>1-4</sub>アルキル基、(xxiii)C<sub>1-4</sub>アシル基(例えば、ホルミル、アセチルなどのハロゲン化されていてもよいC<sub>2-4</sub>アルカノイルなど)、(xxiv)ハロゲン原子で置換されていてもよいベンジル基、(xxv)5ないし10員複素環基(例えば、2-または3-チエニル、2-または3-フリル、3-, 4-または5-ビラゾリル、2-, 4-または5-チアゾリル、3-, 4-または5-イソチアゾリル、2-, 4-または5-オキサゾリル、1, 2, 3-または1, 2, 4-トリアゾリル、1H-または2H-イミダゾリル、2-, 3-または4-ビリジル、2-, 4-または5-ピリミジン、3-または4-ビリダジン、キノリン、イソキノリン、インドリルなど)、(xxvi)5ないし10員複素環-カルボニル基(例えば、2-または3-チエニルカルボニル、2-, 4-または3-フリルカルボニル、3-, 4-または5-ビラゾリルカルボニル、2-, 4-または5-チ

アゾリカルボニル、3-、4-または5-イソチアゾリカルボニル、2-、4-または5-オキサゾリカルボニル、1、2、3-または1、2、4-トリアゾリカルボニル、1H-または2H-テトラゾリカルボニル、2-、3-または4-ビリジニカルボニル、2-、4-または5-ピリジニカルボニル、3-または4-ピリダジニカルボニル、キノリカルボニル、イソキノリカルボニル、インドリカルボニルなど）、(xxvii) ハロゲン化されているもよい直鎖状または分枝状の $C_{2-6}$ アルケノキシ基（例えば、エチレンオキシ、プロピレンオキシ、イソブチレンオキシなど）および(xxviii) ハロゲン化されているもよい直鎖状または分枝状の $C_{1-4}$ アルケノキシ基（例えば、メチレンオキシ、エチレンオキシ、プロピレンオキシ、テトラフルオロエチレンオキシなど）などが用いられる。該「アルキル基」及び「シクロアルキル基」は、置換可能な位置に、これらの置換基を1ないし5個有しているもよい。

【0024】該「アルキル基」の好ましいものとしては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの直鎖状または分枝状の $C_{1-6}$ アルキル基が挙げられ、該「 $C_{1-6}$ アルキル基」が有しているもよい置換基としては、例えばハロゲン原子、 $C_{1-4}$ アルコキシ基、ヒドロキシ基、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、カルバモイル基、モノ-またはジ- $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル基、ビリジルチオ基などの1ないし3個が用いられる。該「アルケニル基」としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、3-ブテニル、3-オクテニル、9-オクタデセニルなどの「 $C_{2-18}$ アルケニル基」などが用いられる。該「シクロアルケニル基」としては、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルなどの「 $C_{3-8}$ シクロアルケニル基」などが用いられる。該「アルケニル基」及び「シクロアルケニル基」が有しているもよい置換基としては、前記「アルキル基」が有しているもよい置換基と同様のものを用いられる。該「アルケニル基」の好ましいものとしては、例えばビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニルなどの $C_{2-6}$ アルケニル基などが挙げられる。該「 $C_{2-6}$ アルケニル基」が有しているもよい置換基としては、例えば前記「 $C_{1-6}$ アルキル基」が有しているもよい置換基と同様のものを用いられる。該「アルキル基」としては、例えば、エチニル、プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニルなどの「 $C_{2-18}$ アルケニル基」などが用いられる。該「アルキル基」が有しているもよい置換基としては、前記「アルキル基」が有しているもよい置換基と同様のものを用いられる。該「アルキル基」の好ましいもの

としては、例えばエチニル、プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニルなどの $C_{2-6}$ アルキル基などが挙げられる。該「 $C_{2-6}$ アルキル基」が有しているもよい置換基としては、例えば前記「 $C_{1-6}$ アルキル基」が有しているもよい置換基と同様のものを用いられる。

【0025】該「アルキル基」としては、 $C_{7-18}$ アルキル基などが用いられ、具体的には、例えばベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチルなどのフェニル- $C_{1-6}$ アルキル基および、例えば（1-ナフチル）メチル、2-（1-ナフチル）エチル、2-（2-ナフチル）エチルなどのナフチル- $C_{1-6}$ アルキル基などが挙げられる。該「アルキル基」が有しているもよい置換基としては、前記「アルキル基」が有しているもよい置換基の他、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 $C_{1-4}$ アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなど）、 $C_{2-6}$ アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニルなど）、 $C_{1-3}$ シル基（例えば、ホルミル、アセチルなど）、 $C_{1-4}$ アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなど）、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニルなど）、カルバモイル基、モノ-またはジ- $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル基（例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N、N-ジメチルカルバモイル、N、N-ジエチルカルバモイルなど）、モノ-またはジ- $C_{1-4}$ アルケニルカルバモイル基（例えば、N-ビニルカルバモイルなど）などが挙げられ、該「アルキル基」は置換可能な位置にこれらの置換基を1ないし4個有しているもよい。該「アリール基」としては、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、フェントリル、アントリル(anthryl)などの芳香族単環式、2環式または3環式の $C_{6-14}$ アリール基、ビフェニル基、トリル基などが用いられる。該「アリール基」が有しているもよい置換基としては、前記「アルキル基」が有しているもよい置換基の他、オキソ基なども用いられ、該「アリール基」は置換可能な位置にこれらの置換基を1ないし4個、好ましくは1または2個有しているもよい。オキソ基を有するアリール基としては、例えばベンゾキノリン、ナフトキノリン、アンスタキノリンなどが挙げられる。「炭化水素基」が、シクロアルキル基、アリール基またはアルキル基である場合には、例えば、 $C_{1-10}$ アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、デシルなど）、 $C_{2-10}$ アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニルなど）、フェニル- $C_{2-4}$ アルケニル基（例えばフェニルエチニルなど）、モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルケニルカルバモイル基（例えば、N-ビニルカルバ



モイルなど)、 $C_{6-11}$ アリール基(例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル)、 $C_{7-20}$ アラルキル基(例えばベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシル、2-(1-ナフチル)エチル、2-(2-ナフチル)エチルなど)、ステリル基、オキソ基などで置換されているもよい。「炭化水素基」の「置換基」は置換可能な位置に1ないし4個置換しているもよい。また、「炭化水素基」が、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アラルキル基、アリール基などの環状基である場合、ハロゲン化されているもよい $C_{1-6}$ アルキレンジオキシ基、ハロゲン化されているもよい $C_{2-5}$ アルキレンオキシ基などの置換基を有しているもよく、あるいは、これらの環状基同士が結合して、2環式または3環式の縮合炭化水素基を形成しているもよく、かかる縮合炭化水素基は、前述の「アルキル基」及び「シクロアルキル基」が有しているもよい置換基と同様な基を有しているもよい。

【0026】本明細書中で用いられる用語「置換基を有しているもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば2-または3-チエニル、2-または3-フリル、2-または3-ピロリル、2-、4-または5-オキサゾール、2-、4-または5-チアゾール、3-、4-または5-ピラゾール、2-、4-または5-イミダゾール、3-、4-または5-イソオキサゾール、3-、4-または5-イソチアゾール、3-または5-(1,2,4-オキサジアゾール)、1,3,4-オキサジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、1,2,5-チアジアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、1H-または2H-テトラゾール等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む員環基。例えば2-、3-または4-ピリジル、N-オキシド-2-、3-または4-ピリジル、2-、4-または5-ピリミジニル、N-オキシド-2-、4-または5-ピリミジニル、チオモルホリニル、モルホリニル、オキシイミダゾール、ジオキソトリアジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピラニル、チオピラニル、1,4-オキサジニル、1,4-チアジニル、1,3-チアジニル、ピペラジニル、トリアジニル、オキソトリアジニル、3-または4-ピリダジニル、ピラジニル、N-オキシド-3-または4-ピリダジニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む6員環基。例えばベンゾピリル、ベンゾチアピリル、ベンゾオキサピリル、テトラゾロ[1,5-b]ピリダジニル、トリアゾロ[4,5-b]ピリダジニル、ベンゾイミダゾール、キノリル、イソキノリル、シンノリル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、インドリジ

ニル、キノリジニル、1,8-ナフチリジニル、アリニル、プテリジニル、ジベンゾフラニル、カルバギリル、アクリジニル、フェナントリジニル、クロマニル、ベンゾオキサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む2環式または3環式縮合環基等の炭素原子以外に例えば酸素原子、硫黄原子、窒素原子などのヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし8員環またはその縮合環(ベンゼン環との縮合を含む)等が用いられる。「置換基を有しているもよい複素環基」の「置換基」としては、前記「置換基を有しているもよい炭化水素基」の「置換基」で述べたような基等、特に「炭化水素基」がシクロアルキル基、アリール基、アラルキル基である場合の置換基等が用いられる。置換基は、複素環上の置換可能な位置に1ないし5個好ましくは1又は2個置換しているもよい。

【0027】本明細書中で用いられる用語「低級アルキル基」は、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの直鎖状もしくは分枝状の炭素数1-6のアルキル基などを示す。

【0028】前記式中、 $A^{r1}$ は置換基を有しているもよい芳香環基を、 $A^{r2}$ は置換基を有する芳香環基を示す。 $A^{r1}$ としての「置換基を有しているもよい芳香環基」における「芳香環基」が有しているもよい「置換基」および $A^{r2}$ としての「置換基を有する芳香環基」における「芳香環基」が有する「置換基」としては、前記「置換基を有しているもよい炭化水素基」の「置換基」で述べたような基等が用いられる。置換基は、芳香環基の置換可能な位置に1ないし5個好ましくは1又は2個置換しているもよい。 $A^{r1}$ としての「置換基を有しているもよい芳香環基」における「芳香環基」が有しているもよい「置換基」としては、ハロゲン原子、ハロゲン化されているもよい低級アルキル基、ハロゲン化されているもよい低級アルコキシ基、置換基を有しているもよいアリールオキシ基(例、フェノキシ基など)などが好ましく、 $A^{r1}$ としての「置換基を有しているもよい芳香環基」における「芳香環基」がフェニルであり、該フェニルが1個の置換基を有する場合の置換位置としては、メタ位またはパラ位が好ましい。 $A^{r2}$ としての「置換基を有する芳香環基」における「芳香環基」が有しているもよい「置換基」としては、ハロゲン原子、ハロゲン化されているもよい低級アルキル基、ハロゲン化されているもよい低級アルコキシ基などが好ましく、 $A^{r2}$ としての「置換基を有する芳香環基」における「芳香環基」がフェニルであり、該フェニルが1個の置換基を有する場合の置換位置としては、メタ位またはパラ位が好ましい。 $A^{r1}$ としての「置換基を有しているもよい芳香環基」における「芳香環基」および $A^{r2}$ として

の「置換基を有する芳香環基」における「芳香環基」としては、アリール基、ヘテロアリール基などが挙げられる。該「アリール基」としては、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、フェナントリル、アントリル(anthryl)などの芳香族単環式、2環式または3環式のC<sub>6-14</sub>アリール基、ビフェニル基、トリル基などが用いられるが、なかでも、フェニル基が好ましく用いられる。該「ヘテロアリール基」としては、例えば2-または3-チエニル、2-または3-フリル、2-、4-または5-オキサゾリル、2-、4-または5-チアゾリル、3-、4-または5-ピラゾリル、2-、4-または5-イミダゾリル、3-、4-または5-イソオキサゾリル、3-、4-または5-イソチアゾリル、3-または5-(1,2,4-オキサジアゾリル)、1,3,4-オキサジアゾリル、3-または5-(1,2,4-チアジアゾリル)、1,3,4-チアジアゾリル、4-または5-(1,2,3-チアジアゾリル)、1,2,5-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1H-または2H-テトラゾリル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む5員の芳香環基、例えば2-、3-または4-ピリジリル、2-、4-または5-ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む6員の芳香環基、またはこれらの5または6員の芳香環基同士またはこれらの5または6員の芳香環基がベンゼン環と結合して形成する縮合環基(好ましくは、2環式の縮合環基)等が用いられる。A<sup>r1</sup>としての「置換基を有しているよい芳香環基」における「芳香環基」およびA<sup>r2</sup>としての「置換基を有する芳香環基」における「芳香環基」としては、それぞれ5または6員の芳香環基が好ましく用いられる。なかでも、フェニル基、ピリジリル基、チエニル基、フリル基、チアゾリル基などが好ましく用いられる。前記式中、A<sup>r1</sup>は置換基を有しているよい芳香環基を示す。A<sup>r2</sup>としての「置換基を有しているよい芳香環基」としては、A<sup>r1</sup>としての「置換基を有する芳香環基」における「芳香環基」およびA<sup>r1</sup>としての「置換基を有する芳香環基」などと同様のものが挙げられる。

【0029】前記式中、Rはアシル基を示す。該「アシル基」は前述の何れのものであってもよく、例えば、R<sup>10</sup>COOH、R<sup>10</sup>COOHなどのカルボン酸、例えばR<sup>10</sup>SO<sub>3</sub>Hなどのスルホン酸、例えばR<sup>10</sup>SO<sub>3</sub>Hなどのスルフィン酸、例えばR<sup>10</sup>OPO(OR<sup>20</sup>)OHなどのリン酸、例えばR<sup>10</sup>N(R<sup>20</sup>)COOHなどのカルバミン酸(R<sup>10</sup>は置換基を有しているよい炭化水素基または置換基を有しているよい複素環基を示し、R<sup>20</sup>は水素原子または置換基を有しているよい炭化水素基を示す)などからOH基を除いて得られるアシル基が用いられ、具体的にはR<sup>10</sup>CO、R<sup>10</sup>OCO、R<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>、

R<sup>10</sup>SO、R<sup>10</sup>OPO(OR<sup>20</sup>)、R<sup>10</sup>N(R<sup>20</sup>)CO(R<sup>10</sup>は置換基を有しているよい炭化水素基または置換基を有しているよい複素環基を示し、R<sup>20</sup>は水素原子または置換基を有しているよい炭化水素基を示す)などが用いられる。ここで、R<sup>10</sup>で示される「置換基を有しているよい炭化水素基」、R<sup>10</sup>で示される「置換基を有しているよい複素環基」およびR<sup>20</sup>で示される「置換基を有しているよい炭化水素基」としては、それぞれ前記R<sup>1</sup>で示される「置換基を有しているよい炭化水素基」、前記R<sup>1</sup>で示される「置換基を有しているよい複素環基」および前記R<sup>2</sup>で示される「置換基を有しているよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。Rとしては、式R<sup>10</sup>CO(OR<sup>20</sup>)は置換基を有しているよい炭化水素基または置換基を有しているよい複素環基を示す)で表される基が好ましく用いられる。また、R<sup>10</sup>としては、置換基を有しているよい環状炭化水素基(例、置換基を有しているよいシクロアルキル基、置換基を有しているよいシクロアルケニル基、置換基を有しているよいアリール基など)、置換基を有しているよい複素環基などの環状基が好ましく、とりわけ、置換基を有しているよいアリール基、置換基を有しているよいヘテロアリール基などの置換基を有しているよい芳香環基(A<sup>r1</sup>としての「置換基を有しているよい芳香環基」と同様の基など)が好ましく用いられる。なかでも、Rとしては、ハロゲン原子、ハロゲン化されているよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ、ハロゲン化されているよいC<sub>1-6</sub>アルキル基などから選ばれた置換基1〜3個をそれぞれ有しているよいC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル、C<sub>6-10</sub>アリールカルボニル(例、ベンゾイル、ナフトイルなど)、ジヒドロナフトレンカルボニル、テトラヒドロナフトレンカルボニル、ベンゾシクロヘプテンカルボニル(好ましくはベンゾ[a]シクロヘプテンカルボニルなど)、ベンゾシクロオクテンカルボニルが好ましい。前記式中、OR<sup>1</sup>は保護されているよい水酸基を示す。ここで、R<sup>1</sup>は水素原子または水酸基の保護基(好ましくは、R<sup>1</sup>は水素原子またはアシル基)を示し、水酸基の保護基としては、例えば、アシル基、置換基を有しているよいC<sub>1-6</sub>アルキル、置換基を有しているよいフェニル、置換基を有しているよいC<sub>1-10</sub>アルキル、置換基を有しているよいピラニル、置換基を有しているよいフラニル、置換基を有しているよいシリルなどが挙げられる。R<sup>1</sup>で示される「水酸基の保護基」としてのアシル基は前述の何れのものであってもよく、例えば、R<sup>10</sup>COOH、R<sup>10</sup>COOHなどのカルボン酸、例えばR<sup>10</sup>SO<sub>3</sub>Hなどのスルホン酸、例えばR<sup>10</sup>SO<sub>3</sub>Hなどのスルフィン酸、例えばR<sup>10</sup>OPO(OR<sup>20</sup>)OHなどのリン酸、例えばR<sup>10</sup>N(R<sup>20</sup>)COOHなどのカルバミン酸(R<sup>10</sup>は置換基を有しているよい炭化水素基または置換基を有して

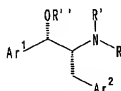
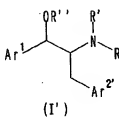
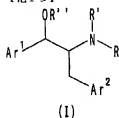
いてもよい複素環基を示し、 $R^{20}$ は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）などからOH基を除いて得られるアシル基が用いられ、具体的には $R^{10}CO$ 、 $R^{10}OCO$ 、 $R^{10}SO_2$ 、 $R^{10}SO$ 、 $R^{10}OP$ （ $OR^{20}$ ）、 $R^{10}N$ （ $R^{20}$ ） $CO$ （ $R^{10}$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、 $R^{20}$ は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）などが用いられる。ここで、 $R^{10}$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」、 $R^{10}$ で示される「置換基を有していてもよい複素環基」および $R^{20}$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、それぞれ前記 $R^1$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」、前記 $R^1$ で示される「置換基を有していてもよい複素環基」および前記 $R^2$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。 $R^1$ で示される「水酸基の保護基」としての「アシル基」としては、式 $R^{10}CO$ （ $R^{10}$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す）で表される基が好ましく用いられる。また、 $R^{10}$ としては、置換基を有していてもよい鎖状炭化水素基（例、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキン基など）などが好ましく、なかでも、置換基を有していてもよいアルキン基などが好ましく、とりわけ、置換基を有するアルキン基（例えば、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ヒドロキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、カルバモイル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、アミノ基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ビリジルチオ基などから選ばれる置換基1ないし3個を有する $C_{1-6}$ アルキン基など）などが好ましく用いられる。 $R^1$ で示される「水酸基の保護基」としての「置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキン基」における「 $C_{1-6}$ アルキン基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなどが挙げられ、該 $C_{1-6}$ アルキン基では、ハロゲン原子（例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードなど）、フェニル、 $C_{7-10}$ アルキル、ニトロ基などの置換基を1ないし4個程度有していてもよい。 $R^1$ で示される「水酸基の保護基」としての「置換基を有していてもよいフェニル基」における「フェニル基」が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードなど）、 $C_{1-6}$ アルキル、フェニル、 $C_{7-10}$ アルキル、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。 $R^1$ で示される「水酸基の保護基」としての「置換基を有していてもよい $C_{7-10}$ アルキル」における「 $C_{7-10}$ アルキル」としては、例えば、ベンジルなどが挙げられ、該 $C_{7-10}$ アルキルが有していてもよ

い置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードなど）、 $C_{1-6}$ アルキル、フェニル、 $C_{7-10}$ アルキル、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。 $R^1$ で示される「水酸基の保護基」としての「置換基を有していてもよいピラニル基」における「ピラニル基」が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードなど）、 $C_{1-6}$ アルキル、フェニル、 $C_{7-10}$ アルキル、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。 $R^1$ で示される「水酸基の保護基」としての「置換基を有していてもよいシリル基」における「シリル基」が有していてもよい置換基としては、例えば、 $C_{1-6}$ アルキル、フェニル、 $C_{7-10}$ アルキルなどが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。 $R^1$ としては、水素原子などが好ましく用いられる。【0030】前記式中、 $R^2$ は、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。 $R^2$ としては、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基（好ましくは、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ヒドロキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、カルバモイル基、モノーまたはジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基およびビリジルチオ基から選ばれた置換基1ないし3個を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキン基など）などが好ましく、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキン基などがより好ましく、なかでも、水素原子が好ましく用いられる。前記式（1）で表される化合物またはその塩としては、 $R^3$ が $R^{10}CO$ （ $R^{10}$ は置換基を有していてもよい環状炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す）で表される基であり、 $R^1$ が水素原子である化合物またはその塩； $A^1$ がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基および置換基を有していてもよいアリールオキシ基から選ばれる置換基を有していてもよい塩； $A^2$ がフェニル基、フェニル基、チエニル基、フリル基、チアゾリル基などが好ましくは、フェニル基などであり、 $A^3$ がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基およびハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基から選ばれる置換基を有する塩または6員の芳香環基（例えば、フェニル基、ビリジル基、チエニル基、フリル基、チアゾリル基などが好ましくは、フェニル基など）であり、 $R^4$ がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アル

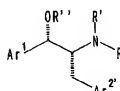
コキシおよびハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルから選ばれた置換基をそれぞれ有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル、 $C_{6-10}$ アリールカルボニルまたはベンゾ[*a*]シクロヘプテンカルボニルであり、 $R'$ が水素原子であり、 $R''$ が水素原子である化合物またはその塩：などが好ましく用いられる。また、式(1)または式(1')

(1)

[化13]



および



【0034】(式中、各記号は前記と同意義)で表される化合物が好ましく用いられる。

【0035】本発明の式(1)または式(1')で表される化合物の塩としては、医薬品として許容される場合、生理学的に許容される酸付加塩が好ましい。このような塩としては、例えば無機酸(例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸など)あるいは有機酸(例えば、酢酸、乳酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、酪酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸など)などが用いられる。さらに本発明の式(1)で表される化合物がカルボン酸などの酸性基を有している場合、式(1)で表される化合物は、例えば無機塩基(例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属、またはアンモニウムなど)あるいは有機塩基(例えば、トリエチルアミンなどの $C_{1-3}$ アルキルアミンなど)と塩を形成していてもよい。本発明の式(1)で表される化合物の原料化合物も、上記と同様の塩が用いられるが、反応に支障のない限り特に限定されない。本発明の式(1)で表される化合物またはその塩(以下、化合物(1)と称することがある)のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(1)に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(1)に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物(1)に変化する化合物をいう。化合物(1)のプロドラッグとしては、化合物(1)のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物(例えば、化合物(1)のアミノ基がエリコサノイル化、アラニル化、ベンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラン化、ヒロリジメチル化、ヒバロイルオキシメチル化、ヒロヒープチル化された化合物など)、化合物(1)の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例えば、化合物(1)の水酸基がアセチル化、バルミチル化、プロパノイル化、ヒバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など)、あるいは、化合物(1)のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物(例えば、化合物(1)のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ヒバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など)等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(1)から製造することができる。また化合物(1)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計16

3頁から198頁に記載されているような、生理的條件で化合物(Ⅰ)に変化するものであってもよい。また、式(Ⅰ')で表される化合物またはその塩(以下、化合物(Ⅰ')と称することがある)のプロドラッグとしては、化合物(Ⅰ)のプロドラッグと同様なものが挙げられる。

【0036】また、化合物(Ⅰ)または化合物(Ⅰ')は水和物であってもよい。化合物(Ⅰ)または化合物(Ⅰ')の光学的に活性な形態が必要とされる場合、例えば、光学的に活性な出発物質を使用して、あるいは従来の方法を使用する該化合物のラセミ形態の分離によって得ることができる。

【0037】本発明の化合物(Ⅰ)の好ましい具体例を以下に示す。N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、4-フルオロ-N-[(1RS, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]-1-ナフトレンカルボキサミド、N-[(1RS, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]-1-ナフトレンカルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-5, 6-ジヒドロナフタレン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、4-フルオロ-N-[(1RS, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]-6, 7-ジヒ

ドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-フェノキシフェニル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-(フェニルオキシ)フェニル)-1-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-(4-(4-クロロ-3-エチルフェニル)オキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-1-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-2-(2-フルオロピリジン-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド、N-[(1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-クロロ-1-ナフトアミド、4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンジジオキシン-6-イル)メチル]エチル]-1-ナフトアミドおよびこれらの塩など。

【0038】以下に本発明の化合物(Ⅰ)の合成法を説明するが、以下の各合成法の説明において塩を形成し得る原料化合物は、塩の形で用いてもよく、このような塩としては特に限定されないが、例えば前記化合物(Ⅰ)で述べたとき塩が用いられる。本発明の化合物(Ⅰ)において、R'が水素原子である化合物(Ⅰa)は、例えば、次の方法などによって合成することができる。

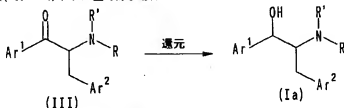
(i)

【0039】

【化15】



【0040】【式中の記号は、前記と同意義】本方法は化合物(II)をアシル化して化合物(I)を得る方法である。化合物(II)を化合物(I)に変換する反応は、自体公知の反応であり、例えば第4版実験化学講座(丸善)第22巻有機合成IV138-151頁、259-271頁、第24巻有機合成VI391-392頁、396-397頁などに記載あるいは引用されている条件に準じてあるいは参考にして行うことができる。また、化合物(I)において、R'が水素原子である化合物(Ia)を水酸基の保護反応に付すことにより、R'が水酸基の保護基である化合物(Ib)への変換を行うことが可能であるが、例えば、R'がアシル基である場合



【0043】【式中の記号は、前記と同意義】化合物(III)の還元反応では、化合物(III)に対して還元剤を使用する方法、触媒存在下における接触水素添加、鉛や白金を陰極とした電解還元などを用いることができる。還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素亜鉛などの金属水素錯化合物やジボランなどが挙げられ、還元剤は1当量ないし大過剰(好ましくは1-10当量)使用する。水素添加において用いる触媒としてはパラジウム、白金、ニッケル、ロジウムなど金属あるいはこれらの酸化物、塩、錯体などが挙げられ、これらの触媒は炭素など種々の担持物に担持させて用いることもできる。また水素添加は常圧ないし加圧下で行うことができる。この際用いる溶媒は、還元剤の種類によって適宜選択することができ、例えばアルコール類(例えば、メタノールやエタノールなど)、エーテル類(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエ

には、本方法に準じて行うこともできる。水酸基への保護基を導入する反応は、それ自体公知またはそれに準じる方法が用いられるが、例えば「PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS」Second Edition (JOHN WILEY & SONS, INC.) 10-142頁などに記載あるいは引用されている条件に準じてあるいは参考にして行うことができる。

【0041】(ii)

【0042】

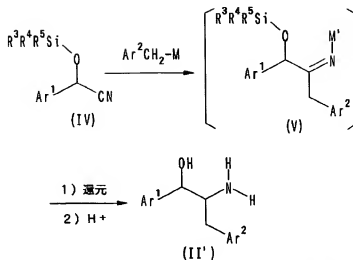
【化16】

チルエーテルなど)、ハロゲン化炭化水素(例えば、塩化メチレン、クロロホルムなど)、非プロトン性極性溶媒(例えば、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど)などが挙げられる。また、還元剤を用いる還元においては反応制御のために塩化亜鉛、塩化マンガン、塩化アルミニウム、塩化マグネシウムなどの金属ハロゲン化合物を触媒量ないしは大過剰(好ましくは0.1ないし2当量)加えて反応を行うこともできる。反応時間は0.5ないし72時間、好ましくは1ないし24時間である。反応温度は-100から100℃(好ましくは-80ないし50℃)で行うことができる。

【0044】化合物(II)は例えば以下に示す方法によって合成することができる。(i) R'が水素原子である場合

【0045】

【化17】



【0046】〔式中、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ および $\text{R}^5$ はそれぞれ置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル、置換基を有していてもよい $\text{C}_{7-10}$ アラキル、置換基を有していてもよい $\text{C}_{7-16}$ アラキルを、 $\text{M}$ はナトリウム、マグネシウムなどの金属原子（2価の金属の場合、残りの1価はハロゲン原子などで占有されていてもよい）を示し、 $\text{M}'$ は水素原子またはナトリウム、マグネシウムなどの金属原子（2価の金属の場合、残りの1価はハロゲン原子などで占有されていてもよい）を示し、その他の記号は前記と同意義〕

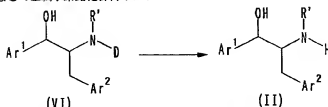
本方法は化合物(IV)に $\text{Ar}^2\text{CH}_2-\text{M}$ を反応させ、生成するイミンまたはイミニウムイオン(V)を還元した後、シリルエーテルを酸により脱保護して化合物(II')を得る方法である。該反応では化合物(IV)に対して、 $\text{Ar}^2\text{CH}_2-\text{M}$ を1当量ないし大過剰（好ましくは1-10当量）使用する。引き続き行う還元反応は還元剤を使用する方法、触媒存在下における接触水素添加、鉛や白金を陰極とした電解還元などを用いることができる。還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素亜鉛などの金属水素錯化合物やジボ

ランなどが挙げられ、還元剤は1当量ないし大過剰（好ましくは1-10当量）使用する。水素添加において用いる触媒としてはパラジウム、白金、ニッケル、ロジウムなど金属あるいはこれらの酸化物、塩、錯体などが挙げられ、これらの触媒は炭素など種々の担持物に担持させて用いることもできる。また水素添加は常圧ないし加圧下で行うことができる。この際用いる溶媒は、例えばエーテル類（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど）、炭化水素（例えば、トルエン、ヘキサンなど）、ハロゲン化炭化水素（例えば、塩化メチレン、クロロホルムなど）などが挙げられる。反応時間は0.5ないし72時間、好ましくは1ないし24時間である。反応温度は-100から100℃（好ましくは-80ないし50℃）で行うことができる。還元反応の後、反応混合物に対し塩酸、硫酸、酢酸等の酸の水溶液を加え、シリルエーテルを脱保護して、化合物(II')を得ることができ。

【0047】(iii)

【0048】

【化18】



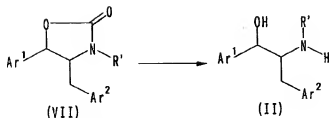
【0049】〔式中、 $\text{D}$ はtert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンジル等のようなアミノ基の保護基を示し、その他の記号は前記と同意義〕

化合物(VI)のアミノ基の保護基を脱保護して化合物

(II)を得る方法である。アミノ基の保護基の除去反応は、自体すべて公知の反応であり、それらの条件に準じて行うことができる。

【0050】(iii)

【化19】



【0051】〔式中の記号は、前記と同意義〕

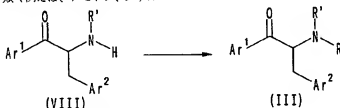
化合物 (VII) の化合物 (II) への変換反応は、水酸化ナトリウムや水酸化カリウムなど金属水酸化物の水溶液、塩酸や硫酸などの酸水溶液、ヨウ化トリメチルシリルなど 1 当量ないし大過剰存在下で行われる。この際用いる溶媒としては、例えば水、アルコール類（例えば、メタノールやエタノールなど）、エーテル類（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど）、ハロゲン化炭化水素（例えば、塩化メチレン、クロロホルム等）、ケトン類（例えば、アセトン、メチル

エチルケトンなど）、および非プロトン性極性溶媒（例えば、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど）などが挙げられる。反応時間は 10 分間ないし 24 時間、反応温度は -20 から 200℃（好ましくは 0 ないし 100℃）で行うことができる。

【0052】化合物 (III) は例えば以下に示す方法によって合成することができる。

【0053】

【化 20】



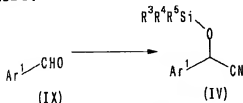
【0054】〔式中の記号は、前記と同意義〕

化合物 (VIII) の化合物 (III) への変換反応は、例えば化合物 (I) の合成における (i) に示す方法と同様の条件下で行われる。

【0055】化合物 (IV) は例えば以下に示す方法によって合成することができる。

【0056】

【化 21】



【0057】〔式中の記号は、前記と同意義〕

化合物 (IX) を化合物 (IV) に変換する反応は、自体公知の反応であり、例えば Tetrahedron Lett., 26, 4275-4278 (1985), J.

Org. Chem., 51, 413-415 (1986), Tetrahedron Lett., 28, 5513-5516 (1987), Chem. Lett., 537-540 (1991), J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1752-1753 (1991), J. Org. Chem., 55, 1479-1483 (1990), J. Fluorine Chem., 35, 287-294 (1987), Tetrahedron Lett., 33, 2159-2162 (1992), Tetrahedron Lett., 34, 4001-4004 (1992) などに記載あるいは引用されている条件に準じてあるいは参考にして行うことができる。

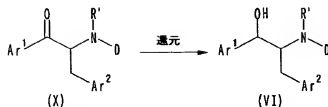
【0058】化合物 (VI) は例えば以下に示す方法によって合成することができる。

(i)

【0059】

【化 22】





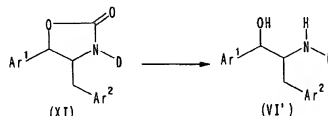
【0060】【式中の記号は、前記と同意義】

化合物(X)の化合物(VI)への変換反応は、例えば化合物(I)の合成における(i i)に示す方法と同様の条件下で行われる。

【0061】(i i) R' が水素原子である場合

【0062】

【化23】



【0063】【式中の記号は、前記と同意義】

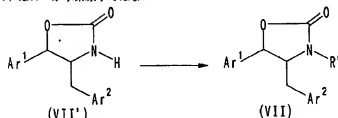
化合物(XI)の化合物(VI')への変換反応は、例えば化合物(II)の合成における(i i i)に示す方法と同様の条件下で行われる。

【0064】化合物(VII)はR' が水素原子ではない

場合、例えば以下に示す方法によって合成することができる。

【0065】

【化24】



【0066】【式中の記号は、前記と同意義】

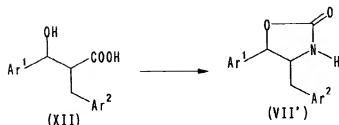
この方法は化合物(VII')をアルキル化剤と反応させて、化合物(VII)を得る方法である。該反応では化合物(VII')に対してアルキル化剤を1当量ないし大過剰(好ましくは1-10当量)使用する。この際、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-N,N-ジメチルアミノピリジン(DMAP)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)などの塩基性化合物を1-10当量用いてもよい。用いるアルキル化剤としては、ハロゲン化炭化水素、メタンスルホンアルキルやp-トルエンスルホンアルキルなどのスルホン酸エステル類などが挙げられる。また該反応は、反応促進剤としてヨウ化ナトリウムなどのヨウ化アルカリ金属を1当量ないし大過剰(好ましくは1-10当量)加えてもよ

い。この際用いる溶媒としては、例えば水、アルコール類(例えば、メタノールやエタノールなど)、エーテル類(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど)、ハロゲン化炭化水素(例えば、塩化メチレン、クロロホルム等)、ケトン類(例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど)、および非プロトン性極性溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど)などが挙げられる。反応時間は10分間ないし24時間、好ましくは0.5ないし6時間である。反応温度は-20から200℃(好ましくは0ないし150℃)で行うことができる。

【0067】化合物(VII') (化合物(VII)でR' が水素原子の場合)は例えば以下に示す方法によって合成することができる。

【0068】

【化25】



【0069】[式中の記号は、前記と同意義]

この方法は化合物(XII)のカルボキシル基をアシルアジドに変換し、これをいわゆるクルチウス(Curtius)転移反応を用いてイソシアネートに誘導、生じたイソシアネートが分子内の水酸基と環化反応して化合物(VI')を得る方法である。該反応の中でアシルアジドは、例えば以下に述べる3つの方法で合成することができる。

【0070】A法：まず、化合物(XII)を1当量ないし大過剰のハロゲン化剤(例えば塩化チオニル、塩化オキザリル、五塩化リンなど)で処理してハロゲン化アシルに変換する。本反応ではビリジン、4-N、N-ジメチルアミノビリジン、トリエチルアミンなどの塩基性化合物を1-10当量用いてもよい。該反応は、反応促進剤としてN、N-ジメチルホルムアミドを触媒量加えてもよい。この際用いる溶媒としては、例えばエーテル類(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど)、ハロゲン化炭化水素(例えば、塩化メチレン、クロロホルム等)、ケトン類(例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど)、エステル類(例えば酢酸エチルなど)、および非プロトン性極性溶媒(例えば、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど)などが挙げられる。反応温度は-100から200℃(好ましくは-20ないし100℃)で行うことができる。得られたハロゲン化アシルを、1当量ないし大過剰のアジ化アルカリ金属塩(例えばアジ化ナトリウムなど)と反応させてアシルアジドを生成する。本反応ではビリジン、4-N、N-ジメチルアミノビリジン、トリエチルアミンなどの塩基性化合物を1-10当量用いてもよい。この際用いる溶媒としては、例えばエーテル類(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど)、ハロゲン化炭化水素(例えば、塩化メチレン、クロロホルム等)、ケトン類(例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど)、エステル類(例えば酢酸エチルなど)、および非プロトン性極性溶媒(例えば、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど)などが挙げられる。反応温度は-100から200℃(好ましくは-20ないし100℃)で行うことができる。

【0071】B法：化合物(XII)をA法で述べた方法でハロゲン化アシルに変換した後、これを1当量ないし大過剰のヒドラジンと処理してヒドラジドにする。本反

応ではビリジン、4-N、N-ジメチルアミノビリジン、トリエチルアミンなどの塩基性化合物を1-10当量用いてもよい。この際用いる溶媒としては、例えばエーテル類(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど)、ハロゲン化炭化水素(例えば、塩化メチレン、クロロホルム等)、ケトン類(例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど)、エステル類(例えば酢酸エチルなど)、および非プロトン性極性溶媒(例えば、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど)などが挙げられる。反応温度は-100から200℃(好ましくは-20ないし100℃)で行うことができる。得られたヒドラジドを1当量ないし大過剰の亜硝酸(酸存在下で例えば亜硝酸ナトリウムなどの亜硝酸金属塩から発生させることもできる)と処理してアシルアジドを生成する。この際用いる溶媒としては、例えば水、アルコール類(例えば、メタノールやエタノールなど)、エーテル類(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど)、ハロゲン化炭化水素(例えば、塩化メチレン、クロロホルム等)、ケトン類(例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど)、エステル類(例えば酢酸エチルなど)、および非プロトン性極性溶媒(例えば、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど)などが挙げられる。反応温度は-100から200℃(好ましくは-20ないし50℃)で行うことができる。

【0072】C法：化合物(XII)に1当量ないし大過剰のジフェニルホスホリアジドを反応させてアシルアジドを生成する。この際、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ビリジン、4-N、N-ジメチルアミノビリジン(DMAP)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)などの塩基性化合物を1-10当量用いてもよい。この際用いる溶媒としては、例えば水、アルコール類(例えば、メタノールやエタノールなど)、エーテル類(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど)、ハロゲン化炭化水素(例えば、塩化メチレン、クロロホルム等)、ケトン類(例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど)、エステル類(例えば酢酸エチルなど)、および非プロトン性極性溶媒(例えば、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホ

シドなど)などが挙げられる。反応時間は10分間ないし24時間、好ましくは0.5ないし6時間である。反応温度は-20から200℃で行うことができる。

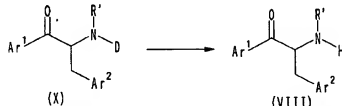
【0073】得られたアシルアジドをクルチウス転移反応に供することにより、イソシアネートに誘導する。該反応は得られたアシルアジドを30から200℃に加熱することにより実施される。この際、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-N、N-ジメチルアミノピリジン(DMAP)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)などの塩基性化合物を1-10当量用いてもよい。この際、例えば水、アルコール類(例えば、メタノールやエタノールなど)、エーテル類(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど)、ハロゲン化炭化水素(例えば、塩化メチレン、クロロホルム等)、ケトン類(例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど)、エステル類(例えば酢酸エチルなど)、および非プロトン性極性溶媒(例えば、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど)などの溶媒中で行うこともできる。反応時間は10分間ないし24時間、好ましくは0.5ないし6時間である。本反応条件下で、クルチウス反応に引き続く分子内環化反応を同一系内で進行させ、化合物(VII')へ誘導することもできる。クルチウス反応により得られたイソシアネートの化

合物(VII')への誘導は、イソシアネートを、30から200℃に加熱することにより実施される。この際、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-N、N-ジメチルアミノピリジン(DMAP)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)などの塩基性化合物を1-10当量用いてもよい。この際、例えば水、アルコール類(例えば、メタノールやエタノールなど)、エーテル類(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど)、ハロゲン化炭化水素(例えば、塩化メチレン、クロロホルム等)、ケトン類(例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど)、エステル類(例えば酢酸エチルなど)、および非プロトン性極性溶媒(例えば、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど)などの溶媒中で行うこともできる。反応時間は10分間ないし24時間、好ましくは0.5ないし6時間である。化合物(XII)から化合物(VII')までの一連の反応はそれぞれの中間体を単離することなく、同一系内で行うこともできる。

【0074】化合物(VIII)は例えば以下に示す方法によって合成することができる。

【0075】

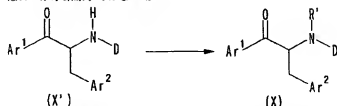
【化26】



【0076】【式中の記号は、前記と同意義】

化合物(X)の化合物(VIII)への変換反応は、例えば化合物(II)の合成における(i i)に示す方法と同様の条件下で行われる。

【0077】化合物(X)はR'が水素原子でない場



【0079】【式中の記号は、前記と同意義】

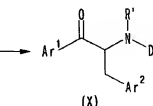
化合物(X')の化合物(X)への変換反応は、例えば化合物(VI)の合成に示す方法と同様の条件下で行われる。

【0080】化合物(X') (化合物(X)でR'が水素

合、例えば以下に示す方法によって合成することができる。

【0078】

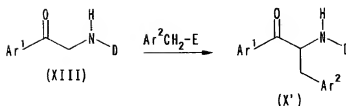
【化27】



原子の場合)は例えば以下に示す方法によって合成することができる。

【0081】

【化28】



【0082】【式中、Eはクロロ、ブromo、ヨード等のハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等のような脱離基を示し、その他の記号は前記と同意義】

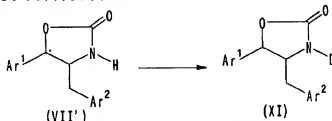
本反応は化合物(XIII)を塩基性化合物存在下で $\text{Ar}^2\text{CH}_2-\text{E}$ と反応させて化合物(X')を得る方法である。該反応では化合物(XIII)に対して、1当量ないし大過剰の塩基性化合物および1当量ないし大過剰の $\text{Ar}^2\text{CH}_2-\text{E}$ を使用する。この際用いる塩基性化合物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-N、N-ジメチルアミノピリジン(DMAP)、1, 8-ジアザビシクロ〔5, 4, 0〕-7-ウンデセン、1, 4-ジアザビシクロ〔2, 2, 2〕オクタン(DABCO)などが挙げられる。この際用いる溶媒としては、例えば水、アルコ-

ール類(例えば、メタノールやエタノールなど)、エーテル類(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど)、ハロゲン化炭化水素(例えば、塩化メチレン、クロロホルム等)、ケトン類(例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど)、エステル類(例えば酢酸エチルなど)、および非プロトン性極性溶媒(例えば、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど)などが挙げられる。反応時間は10分間ないし24時間、好ましくは0.5ないし6時間である。反応温度は-20から200℃(好ましくは0から80℃)で行うことができる。

【0083】化合物(XI)は例えば以下に示す方法によって合成することができる。

【0084】

【化29】



【0085】【式中の記号は、前記と同意義】

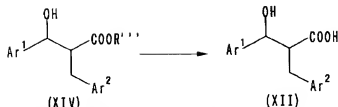
本反応は化合物(VII')を塩基性化合物存在下でアミノ基の保護基を導入するための試薬と反応させて化合物(XI)を得る方法である。該反応では化合物(VII')に対して、1当量ないし大過剰の塩基性化合物および1当量ないし大過剰のアミノ基の保護基を導入するための試薬を使用する。この際用いる塩基性化合物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-N、N-ジメチルアミノピリジン(DMAP)、1, 8-ジアザビシクロ〔5, 4, 0〕-7-ウンデセン、1, 4-ジアザビシクロ〔2, 2, 2〕オクタン(DABCO)などが挙げられる。この際用いるアミノ基の保護基を導入するための試薬としては、例えば無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸、酢酸クロリド、クロロ炭酸ベンジル、二炭酸ジ-t-ブチル-プ

ルなどが挙げられる。この際用いる溶媒としては、例えば水、アルコール類(例えば、メタノールやエタノールなど)、エーテル類(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど)、ハロゲン化炭化水素(例えば、塩化メチレン、クロロホルム等)、ケトン類(例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど)、エステル類(例えば酢酸エチルなど)、および非プロトン性極性溶媒(例えば、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど)などが挙げられる。反応時間は10分間ないし24時間、好ましくは0.5ないし6時間である。反応温度は-20から200℃(好ましくは0から80℃)で行うことができる。

【0086】化合物(XI)は例えば以下に示す方法によって合成することができる。

【0087】

【化30】



【0088】【式中、R'''は置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、置換基を有していてもよいC<sub>7-16</sub>アラルキル、置換基を有していてもよいC<sub>7-16</sub>アラルキルを示し、その他の記号は前記と同意義】

化合物(XIV)のエステル基を加水分解して化合物(XI)を得る方法である。エステル基の加水分解反応は、

自体すべて公知の反応であり、それらの条件に準じて行うことができる。

【0089】化合物(XII)は例えば以下に示す方法によって合成することができる。

【0090】

【化31】



【0091】【式中の記号は、前記と同意義】

化合物(XV)のアミノ基に保護基を導入して化合物(XI)を得る方法である。アミノ基を保護基で保護する反応は、自体すべて公知の反応であり、それらの条件に準じて行うことができる。

【0092】化合物(XIV)は例えば以下に示す方法によって合成することができる。

【0093】

【化32】



【0094】【式中の記号は、前記と同意義】

化合物(XVI)の化合物(XIV)への変換反応は、例えば化合物(I)の合成における(i i)に示す方法と同様の条件下で行われる。

【0095】化合物(XV)は例えば以下に示す方法によって合成することができる。

【0096】

【化33】



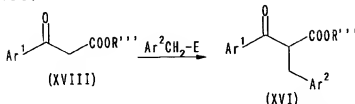
【0097】【式中の記号は、前記と同意義】

化合物(XVII)の還元反応では触媒存在下における触媒水素添加などを用いることができる。水素添加において用いる触媒としてはパラジウム、白金、ニッケル、ロジウムなど金属あるいはこれらの化合物、塩、錯体などが挙げられ、これらの触媒は炭素など種々の担持物に担持させて用いることもできる。また水素添加は常圧ないし加圧下で行うことができる。この際用いる溶媒は、適宜選択することができ、例えばアルコール類(例えば、メ

タノールやエタノールなど)、エーテル類(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど)、ハロゲン化炭化水素(例えば、塩化メチレン、クロロホルムなど)、エステル類(例えば酢酸エチルなど)、非プロトン性極性溶媒(例えば、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど)などが挙げられる。反応時間は0.5ないし72時間、好ましくは1ないし24時間である。反応温度は-100から100℃(好ましくは-70から50℃)で行うことがで

きる。

【0098】化合物(XVI)は例えば以下に示す方法によって合成することができる。



【0100】【式中の記号は、前記と同意義】

化合物(XVIII)の化合物(XVI)への置換反応は、例えば化合物(X')の合成に示す方法と同様の条件下で行われる。なお、原料化合物である化合物(XVIII)は例えば、Heterocyclics, 23, 2277-2287 (1985), J. Org. Chem., 53, 869-873 (1988), J. Org. Chem., 53, 873-875 (1986), Chem. Pharm. Bull., 38, 103-109 (1990)などに記載あるいは引用されている条件に準じてまたは参考にして  $\text{Ar}^1\text{COOH}$  から、J. Am. Chem. Soc., 109, 7488-7494 (1987), J. Org. Chem., 53, 2968-2971 (1988), Tetrahedron Lett., 32, 7731-7734 (1991)などに記載ある

【0099】

【化34】

いは引用されている条件に準じてまたは参考にして  $\text{Ar}^1\text{C}(=\text{O})\text{Cl}$  から、J. Heterocyclic Chem., 22, 1033-1034 (1985), J. Heterocyclic Chem., 25, 1737-1740 (1988), J. Med. Chem., 34, 798-806 (1991), Tetrahedron, 46, 4473-4486 (1990), J. Org. Chem., 64, 1512-1519 (1999)などに記載あるいは引用されている条件に準じてまたは参考にして  $\text{Ar}^1\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$  から、合成することができる。

【0101】化合物(XVII)は例えば以下に示す方法によって合成することができる。

【0102】

【化35】



【0103】【式中、Xはハロゲン原子を示し、その他の記号は前記と同意義】

本反応は化合物(XIX)を1当量ないし大過剰のアジ化アルカリ金属塩(例えばアジ化ナトリウムなど)と反応させて化合物(XVII)を得る方法である。この際用いる溶媒としては、例えば水、アルコール類(例えば、メタノールやエタノールなど)、エーテル類(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど)、ハロゲン化炭化水素(例えば、塩化メチレン、クロロホルム等)、ケトン類(例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど)、エステル類(例えば酢酸エチルなど)、および非プロトン性極性溶媒(例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど)などが挙げられる。反応時間は10分間ないし24時間である。反応温度は-20から200℃(好ましくは0から50℃)で行うことができる。

【0104】また、上記目的化合物および原料化合物を合成する各反応において、使用される原料化合物は、置換基としてアミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基を

有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的とする化合物を得ることができる。アミノ基の保護基としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよい  $\text{C}_{1-6}$ アルキルカルボニル(例えば、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニルなど)、フェニルカルボニル、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルオキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど)、 $\text{C}_{6-10}$ アリールオキシカルボニル(例えば、フェニルオキシカルボニルなど)、 $\text{C}_{7-10}$ アラルキルカルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニルなど)、トリチル、フタロイルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨードなど)、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルカルボニル(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど)、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。カルボキシ基の保護基としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよい  $\text{C}_{1-6}$ アルキ

ル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、トリチル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードなど)、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル(例えば、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど)、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。ヒドロキシ基の保護基としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、 $C_{7-10}$ アルキル(例えば、ベンジルなど)、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル(例えば、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニルなど)、 $C_{6-10}$ アリールオキシカルボニル(例えば、フェニルオキシカルボニルなど)、 $C_{7-10}$ アルキルカルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニルなど)、ヒラニル、フラニル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードなど)、 $C_{1-6}$ アルキル、フェニル、 $C_{7-10}$ アルキル、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。また、保護基の除去方法としては、それ自体公知またはそれに準じる方法が用いられるが、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルクロラジシ、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオライド、酢酸パラジウムなどで処理する方法が用いられる。

【0105】反応混合物からの化合物(1)およびその原料の分別精製は、通常の分別精製手段(例、抽出、濃縮、ろ過、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー)に従って行われる。かくして得られる化合物(1)が遊離体で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法(例えば、中和等)によって塩に変換することができ、逆に塩で得られた場合には自体公知の方法あるいはそれに準じる方法により、遊離体または他の塩に変換することができる。さらに、化合物(1)が光学活性体である場合は、通常の光学分割手段により、d体、l体に分離することができる。

【0106】本発明の化合物(1)および化合物(1')は低毒性で、医薬品として有用であり、コレステリルエステル転送蛋白障害作用を有し、優れたHDLコレステロール上昇作用、LDLコレステロール低下作用、VLDLコレステロール低下作用およびトリグリセリド低下作用を有する。それゆえ、本発明の剤は、この薬理作用に基づく疾患の予防治療薬として有用である。すなわち、哺乳動物(例、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、ヒツジ、サル、ヒト等)の高脂血症、特に高LDLコレステロール血症、高リポ蛋白血症および高トリグリセリド血症、低HDLコレステロール血症、並びにそれから生じる

アテローム性動脈硬化血管病変およびそれらの誘発症、例えば、急性心筋梗塞、不安定狭心症等の急性冠動脈症候群、末梢動脈閉塞症、経皮的冠動脈形成術(PTCA)あるいはステント留置後の動脈再狭窄、心筋梗塞、狭心症等の虚血性心疾患、動脈硬化症、間歇性跛行、脳卒中(脳梗塞、脳出血、脳塞栓症)、ラクス梗塞、脳血管性痙攣、瘰癧、糸球体硬化症、腎症、Tangier病等の治療および予防あるいは動脈硬化の進展抑制などに特に適している。本発明の化合物(1)および化合物(1')は、LDLコレステロール低下作用を有するがHDLコレステロール上昇作用を示さない薬剤と比較すると、LDLコレステロール低下作用のみでは治療効果がない原発性低HDL血症などの予防・治療に有用である。高脂血症治療薬の最終目的は心筋梗塞等の致死性疾患の発症を予防することであり、LDL低下作用を有するが、HDL上昇作用を示さない薬剤でも心筋梗塞などに対してある程度の発症予防効果が認められるが、HDLコレステロール上昇剤は心筋梗塞等の発症をより強力に予防することが可能である。更に、LDL低下作用を有するが、HDL上昇作用を示さない薬剤では治療効果が認められない患者や疾患・症状(例えば、難治性的高脂血症など)にも有効であり、血清脂質が正常レベルであるヒトにおいても、心筋梗塞等の致死性疾患の発症率を抑制し、治療効果を改善することが可能である。

【0107】化合物(1)および化合物(1')は、従来のままでもよいが、通常製剤用担体、例えば賦形剤(例えば、炭酸カルシウム、カオリン、炭酸水素ナトリウム、乳糖、澱粉、結晶セルロース、タルク、グラニュー糖、多孔性物質等)、結合剤(例えば、デキストリン、ゴム類、アルコーラ化澱粉、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン等)、崩壊剤(例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスボロニン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファ化澱粉等)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、澱粉、安息香酸ナトリウム等)、着色剤(例えば、タール色素、カラメル、三二酸化鉄、酸化チタン、リボフラビン類等)、増味剤(例えば、甘味糖、香料等)、安定剤(例えば、亜硫酸ナトリウム等)及び保存剤(例えば、パラベン類、ソルビン酸等)等の中から適宜、適量用いて、常法に従って調製された形で投与される。前記製剤を含む本発明の予防治療剤は、化合物(1)または化合物(1')を疾病の治療及び予防するのに有効な量を適宜含有する。化合物(1)および化合物(1')の本発明製剤中の含有量は、通常製剤全体の0.1ないし100重量%である。また本発明で用いられる製剤は、活性成分として化合物(1)または化合物(1')以外の他の医薬成分を含有していてもよく、こ

これらの成分は本発明の目的が達成される限り特に限定されず、適宜適当な割合割合で使用が可能である。剤形の具体例としては、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、注射剤、吸入剤、軟膏剤等が用いられる。これらの製剤は常法（例えば日本薬局方記載の方法等）に従って調製される。

【0108】具体的に、錠剤の製造法は、化合物（I）または化合物（I'）をそのまま、錠形剤、結合剤、崩壊剤もしくはそのほかの適当な添加剤を加えて均等に混合したもの、適当な方法で顆粒とした後、滑沢剤等を加え、圧縮成型するか又は、化合物（I）または化合物（I'）をそのまま、又は錠形剤、結合剤、崩壊剤もしくはそのほかの適当な添加剤を加えて均等に混合したものを、直接圧縮成型して製するか、又はあらかじめ製した顆粒にそのまま、もしくは適当な添加剤を加えて均等に混合した後、圧縮成型しても製造することもできる。また、本剤は、必要に応じて着色剤、風味剤等を加えることができる。さらに、本剤は、適当なコーティング剤で被覆を施すこともできる。注射剤の製造法は、化合物（I）または化合物（I'）の一定量を、水性溶剤の場合は注射用水、生理食塩水、リンゲル液等、非水性溶剤の場合は通常植物油等に溶解、懸濁もしくは乳化して一定量とするか、又は化合物（I）または化合物（I'）の一定量を注射用の容器に密封して製することができる。経口用製剤担体としては、例えばゼラチン、マンニトール、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等の製剤分野において常用されている物質が用いられる。注射用担体としては、例えば蒸留水、生理食塩水、グルコース溶液、輸液剤等が用いられる。その他、製剤一般に用いられる添加剤を適宜添加することもできる。また、本発明の製剤は、徐放性製剤として用いることもできる。本発明の徐放性製剤は、例えば水中乾燥法（ $o/w$ 法、 $w/o/w$ 法等）、相分法、噴霧乾燥法あるいはこれらに準ずる方法によって製造されたマイクロカプセル（例えばマイクロスフェア、マイクロカプセル、マイクロバブル等）をそのまま、あるいはそのマイクロカプセル又は球状、針状、ペレット状、フィルム状、クリーム状の医薬組成物を原料物質として種々の剤型に製剤化し、投与することができる。該剤型としては、例えば非経口剤（例えば、筋内、皮内、膵等への注射又は埋め込み剤；鼻腔、直腸、子宮等への経腔膜剤等）、経口剤（例えば、硬カプセル剤、軟カプセル剤、顆粒剤、散剤、懸濁剤等）等が挙げられる。本発明の徐放性製剤が注射剤である場合は、マイクロカプセルを分散剤（例えば、Tween 80、HCO-60等の界面活性剤；カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム等の多糖類；硫酸プロタミン、ポリエチレングリコール等）、保存剤（例えば、メチルパラベン、プロピ

ルパラベン等）、等強化剤（例えば、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトル、ブドウ糖等）、局所麻酔剤（例えば、塩酸キシロカイン、クロロブタノール等）等とともに水性懸濁剤とするか、植物油（例えば、ゴマ油、コーン油等）あるいはこれにリン脂質（例えば、レシチン等）を混合したもの、又は中鎖脂肪酸トリグリセリド（例えば、ミグリオール 812 等）とともに分散して油性懸濁剤として徐放性注射剤とする。本発明の徐放性製剤がマイクロカプセルである場合、その平均粒子径は、約0.1ないし約300  $\mu\text{m}$ であり、好ましくは、約1ないし約150  $\mu\text{m}$ 、さらに好ましくは約2ないし約100  $\mu\text{m}$ である。マイクロカプセルを無菌製剤にするには、製造工程を無菌にする方法、ガンマ線滅菌する方法、防腐剤を添加する方法等が挙げられるが、特に限定されない。

【0109】これらの疾患の治療において、化合物（I）および化合物（I'）は単独で干渉及び/又は治療のために使用されてもよく、またその他の脂質低下薬、コレステロール低下薬、心筋保護薬、短動脈疾患治療薬、糖尿病治療薬、甲状腺機能低下治療薬、ネフローゼ症候群治療薬、骨粗鬆症治療薬または慢性腎不全治療薬を含む他の医薬成分と共に使用されてもよく、この場合、これらの化合物は経口製剤として投与されることが好ましく、また必要により直腸製剤として坐薬の形態で投与されてもよい。この場合組み合わせが可能な成分としては、例えば、（1）フィブラート類（例えば、クロフィブラート、ベザフィブラート、ジェムフィブロジル、フェノフィブラート等）などのPPAR $\alpha$ 作動薬、ニコチン酸、その誘導体及び類似剤（例えば、アスピメックス、アプロコリン等）、（2）胆汁酸結合樹脂（例えば、コレステラミン、コレステパン等）、コレステロール吸収を抑制する化合物（例えば、シトステロール、ネオマイシン等）、（3）コレステロール合成を阻害する化合物（例えば、ロバスタチン、シンバスタチン、アラバスタチン、セリバスタチン、アトロバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチン、ロバスタチン等のHMG-C $\alpha$ 還元酵素阻害薬）、スクアレンエボキシダーゼ阻害薬（例えば、NB-598及びその類似化合物等）、スクアレン合成酵素阻害薬（例えば、ベンゾオキサゼピン誘導体等）等が挙げられる。更に別の可能な組み合わせ成分は、オキシドスクアレン-ラウリステロールサイクラゼ（例えば、デカリン誘導体、アザデカリン誘導体、インゲン誘導体等）、ミクロソームトリグリセリド転送促進蛋白素（*implitapide*等）等である。また、糖尿病治療薬（アクトス、ロジグリドン、キネダック、ベンフィル、ヒューマリン、オメガロン、グリミクロン、ダニール、ノボリン、モノタード、インシュリン類、グルコバイン、ジェミン、ラセチン、バシロン、デアリン、ポリエス、インスリン類）；甲状腺機能低下症治療薬（乾燥甲状腺（チレオイ



ド)、レボチロキシナトリウム(チラーゲンS)、リオチロキシナトリウム(サイロニン、チロミン);ネフローゼ症候群治療薬:プレドニゾロン(プレドニン)、コハク酸プレドニゾロンナトリウム(プレドニン)、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム(ソルメドロール)、ベタメタゾン(リンデロン);抗凝固療法剤(ジビリダモール(ベルサンチン)、塩酸ジラゼパ(コメリアン)、チロビジン、クロビドグレル、Xa阻害剤);慢性腎不全治療薬[利尿薬(例、フロセミド(ラシックス)、ブメタニド(ルネトロン))、アゾセמיד(ダイアート)]、降圧薬(例、ACE阻害薬(マレイン酸エナラプリル(レニベース))及びCa拮抗薬(マニジピン)、 $\alpha$ 受容体遮断薬、AII拮抗薬(カンデサルタン)など)と組み合わせて、投与する際、好ましくは経口投与で使用し得る。

【0110】さらに化合物(1)および化合物(1')は、細胞の過剰増殖と関連する疾患の治療に適している。細胞の過剰増殖と関連する疾患の主要な例は腫瘍である。血清総コレステロール低下またはLDLコレステロールまたはVLDLコレステロール低下により腫瘍増殖が抑えられることが報告されている(Lancet 39:1154-1156, 1992)。したがって、化合物(1)および化合物(1')はLDLコレステロールまたはVLDLコレステロール低下作用を有するので腫瘍の治療が可能であり、単独で、または既知の治療法と組み合わせて腫瘍の治療に使用し得る。他の適用可能な疾患としては、過剰増殖性皮膚疾患、例えば乾癬、基底細胞癌、扁平上皮癌、角化症および角質化疾患が挙げられる。また過剰増殖性血管疾患、例えば、PTCA(経皮的血管形成術)あるいはバイパス手術の様な外科的手段により引き起こされる血管狭窄および閉塞は、平滑筋細胞の増殖に基づくものであり、本発明の化合物はLDLコレステロールおよびVLDLコレステロール低下作用から考えて、これらの疾患の治療および予防にも適している。その際それらは単独、または既知活性化合物、例えば静脈内投与されるヘパリンなどと組み合わせて、好ましくは経口投与で使用し得る。

【0111】本発明の化合物の更に可能な用途として、胆石の予防および治療が挙げられる。胆汁液中のコレステロールがその最高溶解度を越えたとにコレステロールの沈殿を生じ、胆石を形成する。フィブラート類の脂質低下薬は胆汁の中性ステロイド分泌を増加させ、また胆石形成の感受性を上昇させる。これは対照的に、ロバスタチンまたはアラバスタチンの様なコレステロール合成阻害薬は胆石形成を促進しないが、胆汁中コレステロール濃度の低下を生じするため胆石形成指数を低下し得る(Gut 31:348-350, 1990)。さらに、ウルソデオキシ胆汁酸と組み合わせると、ロバスタチンは胆石溶解に有効であることが報告されている(Gastroenterology 102, No. 4, Pt. 2, A319, 1992)。それゆえ、作用様式

から考えて本発明の化合物は胆石の予防および治療に適している。その際それらは単独で、または既知の治療法(例えばウルソデオキシ胆汁酸など)または既知の治療法(例えば衝撃波碎石術など)と組み合わせて、好ましくは経口投与で使用し得る。

【0112】本発明の化合物(1)および化合物(1')は血中HDLコレステロール上昇作用を有する。血中HDLコレステロール上昇により、コレステロールが余剰となった細胞からのコレステロールが撤出が促進される(Current Opinion in Lipidology 4:392-400)ので、アテローム性動脈硬化の治療および予防に適する。その生物学的性質を考えると、アテローム性動脈硬化血管病変およびそれらの純発症、例えば、冠動脈疾患(CHD)、脳虚血、間欠性跛行、壊疽等の治療および予防に特に適している。本発明の別の用途としてHDLの抗酸化作用に基づくものがある。血中の脂質過酸化物質はLDLよりもはるかにHDLに高濃度になっており、またHDLには、例えばLDLの酸化など生体で生じる脂質過酸化を防御する役割がある(Current Opinion in Lipidology 4:392-400, Current Opinion in Lipidology 5:354-364)。

【0113】本発明のさらに別の用途として高血圧症およびその続発症がある。高血圧症は動脈硬化症を増悪させ、高血圧症を引き起こす。一方、HDLは、酸化LDLによるEDRF(内皮由来緩衝因子)の生成と遊離阻害を防ぎ、また、マクロファージにおいては血管壁緩衝因子のプロスタサイクリンを増加させることが知られている(Current Opinion in Lipidology 5:354-364)。本発明物質の脂質低下作用および血中HDLコレステロール上昇作用から考えると、高血圧症およびその続発症、例えば、冠動脈疾患(CHD)、脳虚血などの治療および予防に適している。その際、式(1)または(1')の化合物またはその塩は単独、あるいは以下に例示する薬剤と組合わせて投与することがある。この場合の可能な組合わせは、例えばアンジオテンシン-I拮抗薬[例、ロサルタンカルウム(ニューロタン)、カンデサルタンレキセチル(プロプレス)等]、ACE阻害薬(例、マレイン酸エナラプリル(レニベース)、リノプリル(ゼストリル、ロンガス)、塩酸ジラプリル(アデカット)、カプトプリル等)、カルシウム拮抗薬(例、トシル酸アムロジピン(アムロジン、ノルバスク)、塩酸マニジピン(カスロット)等)、降圧利尿剤、 $\alpha$ 受容体遮断薬、 $\beta$ 受容体遮断薬などが挙げられる。

【0114】本発明の化合物(1)および化合物(1')の可能な用途として胃液・胆汁や胆汁など細胞傷害性分泌液からの細胞保護作用に基づくものがある。体液-組織間細胞は主にapoJを発現しており、また胃液・胆汁や胆汁など細胞傷害性分泌液に対する自然のバリアとなっており、HDLはapoJ(clusterin)のキ

ヤリアである (Current Opinion in Lipidology 4: 392-400)。本発明の化合物 (I) および化合物 (I') の血中 HDL-コレステロール上昇作用から考えて、本発明の化合物 (I) および化合物 (I') は腎臓病、肺炎および肝炎等の治療および予防に適している。

【0115】本発明の化合物 (I) および化合物 (I') のさらに可能な用途として細胞増殖活性に基づくものがある。HDL は、単独あるいは増殖因子と共に血管内皮細胞 (EC) や角膜内皮など細胞の増殖を促進し、また HDL はヒトリンパ球の増殖を促進する (Current Opinion in Lipidology 3: 222-226)。本発明の化合物 (I) および化合物 (I') は血中 HDL-コレステロール上昇作用を有する。これらの細胞増殖活性から考えて、アテローム性動脈硬化血管病およびそれらの続発症、例えば冠動脈疾患、角膜炎等の治療および予防に適している。また、免疫能低下に基づく疾患、例えば感染症や悪性腫瘍等の治療および予防にも適している。

【0116】本発明の化合物 (I) および化合物 (I') の追加すべき用途として、HDL はヒト胎盤移植組織に特異的に作用し lactogen を分泌させる。また、マクロファージからの apoE 分泌を促進する (Current Opinion in Lipidology 3: 222-226)。その分泌促進活性を考えると、胎児発育不全等の治療および予防にも適している。

【0117】化合物 (I) および化合物 (I') の更に注目し得る適用例として、糖尿病性高脂血症が挙げられる。これには、糖尿病、インスリン抵抗性 (シンドローム X)、甲状腺機能低下症、ネフローゼ症候群あるいは慢性腎不全等が含まれ、これらの疾患によって高脂血症が発症するが多くの場合、高脂血症がこれらの疾患を増悪させ、いわゆる悪循環を形成しているといわれている。脂質低下作用から考えて、化合物 (I) および化合物 (I') はこれらの疾患の治療及び進展予防にも適しており、その際、化合物 (I) および化合物 (I') は単独で、又は既知の活性化合物、つまり糖尿病治療薬との併用では、例えば、(1) 利尿薬 (例えば、フロセミド、スピロラクソン等)、(2) 交感神経抑制薬 (例えば、アテノロール等)、(3) アンジオテンシン II 拮抗薬 (例えば、ロサルタン、カンデサルタン等)。

(4) アンジオテンシン I 変換酵素阻害薬 (例えば、マレイン酸エナラプリル、塩酸デラプリル等)、(5) カルシウム拮抗薬 (例えば、ニフェジピン、塩酸メニジピン等) 等が挙げられ、また、甲状腺機能低下症の治療薬との併用では、乾燥サイロイド、レボチロキシナトリウム、リチオニンナトリウム等と、また腎疾患治療薬との併用では、アレドニゾロン、コハド酸メメルアレドニゾナトリウム、フロセミド、ブタメタド、アゾセミド等と組み合わせて、好ましくは経口投与で使用し得る。

る。

【0118】化合物 (I) および化合物 (I') はアルツハイマー病の予防、治療にも有用である。血中コレステロールの上昇は、アルツハイマー病の危険因子であることが知られている。式 (I) または (I') で表わされる化合物またはその塩、またはそのプロドラッグなどの CETP 阻害薬は、その優れた HDL-コレステロール上昇及び脂質低下作用により、アルツハイマー病の予防、治療に用いることができ、その際、CETP 阻害薬は、単独あるいは以下に例示する薬剤と組み合わせで投与することができる。この場合の可能な組み合わせは、例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬 (例えば、アリセプト、エクセロンなど)、アミロイド  $\beta$  産生・分泌阻害薬 (例えば、JF-52 や LY-37473 などの) あるいは  $\beta$  セクレターゼ阻害薬、あるいは SI8-1848 などの、アミロイド  $\beta$  凝集阻害薬 (例えば、PT1-00703 や 6ETABLOC (AN-1792) など) などが挙げられる。化合物 (I) および化合物 (I') のさらに注目すべき適応症は、血中コレステロールの上昇に伴う骨粗鬆症である。化合物 (I) および化合物 (I') の優れた脂質低下作用により、血中コレステロールの上昇に伴う骨粗鬆症の治療・予防に用いることができ、その際、化合物 (I) および化合物 (I') は単独あるいは以下に例示する薬剤と組み合わせで投与することができる。この場合の可能な組み合わせとしては、例えば性ホルモンおよび関連薬剤 (例、エストロゲン製剤、イソフラボン (オステン)、ラロキフェン、オサテロン、チボロン等)、カルシウム類、ビタミン D 製剤 (例、アルファカルシドール、カルシトリオール等)、ビスホスホン酸類 (例、エチドロネート、クロドロネート等) などの骨吸収抑制剤、フッ素化合物、PTH などの骨形成促進剤などが挙げられる。

【0119】加えて、化合物 (I) および化合物 (I') は、高カイルミクロナ血症に関連する疾患、例えば、急性肺炎の治療に適している。肺炎発症の機序については、カイルミクロナによって肺毛細血管に微小血栓がおこる。あるいは高カイルミクロナ血症のため脾リパーゼによってトリグリセリドが分解されて生成する遊離脂肪酸が増加し局所を強く刺激するためにおこるともいわれている。したがって、本発明の化合物 (I) および化合物 (I') はトリグリセリド低下作用を有するので肺炎の治療が可能であり、単独で、または既知の治療法と組み合わせで肺炎の治療に使用し得る。本疾患の治療のために、本発明の化合物 (I) および化合物 (I') は経口投与または局所投与で、またはそれらは単独あるいは既知の活性化合物と組み合わせで使用し得る。この場合の可能な組み合わせ成分は、例えば抗酵素薬にアプロチニン (トラジロール)、メルル酸ガベキザート (エフオーワイ FOW)、メルル酸アモメスタット (フザン)、シチコリン (ニコリン)、ウリナスタチン (ミラクリッド) 等があげられる。又疼痛の除

去の目的で、抗コリン作動薬、非麻薬性鎮痛薬、麻薬も使用される。

【0120】本発明の化合物(1)および化合物(1')の更に可能な用途は、血栓形成の抑制である。血中トリグリセリド値と血液凝固に関する第VII因子とは正相関し、 $\omega$ -3系脂肪酸の摂取によりトリグリセリドが低下すると共に、凝固は抑制されることから、高トリグリセリド血症が血栓形成を促進する。また、正脂血症者よりも高脂血症患者のVLDLが血管内皮細胞からのアプラスモノゲンアクチベーター分泌を強く増加させたことから、トリグリセリドが線溶能を低下させるとも考えられる。それゆえ、トリグリセリド低下作用から考えて、化合物(1)および化合物(1')は血栓形成の予防および治療に適している。その際それは単独で、または既知の下記治療と組み合わせて、好ましくは経口投与で使用し得る。

血栓形成予防治療薬：血液凝固阻止薬(例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ワルファリンカルシウム(ワルファリン)、Xa阻害薬)、血栓溶解薬(例、tPA、ウロキナーゼ)、抗血小板薬(例、アスピリン、スルフィンピラゾール(アンソラール)、ジピリダモール(ペルザンチン)、チクロピジン(パナルジン)、シロスタゾール(プレタール)、GPIIb/IIIa拮抗薬(レオプロ))

冠血管拡張薬：ニフェジピン、ジルチアゼム、ニコラジール、亜硝酸剤；

心筋保護薬：心臓ATP-K開口薬、エンドセリン拮抗薬、ウロテンジシン拮抗薬など。さらに、本発明の化合物

を上記各疾患に適用する際に、生物製剤(例：抗体、ワクチン製剤など)と併用することも可能であり、また、遺伝子治療法などと組み合わせて、併用療法として適用することも可能である。抗体およびワクチン製剤としては、例えば、アンジオテンシンIIに対するワクチン製剤、CETPに対するワクチン製剤、CETP抗体、TNF $\alpha$ 抗体や他のサイトカインに対する抗体、アミロイド $\beta$ ワクチン製剤、I型糖尿病ワクチン(Peptor社のDIAPEP-277など)などの他、サイトカイン、レニン-アンジオテンシン系酵素およびその産物に対する抗体あるいはワクチン製剤、血中脂質代謝に関する酵素や蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤、血中の凝固-線溶系に関する酵素や蛋白に関する抗体あるいはワクチン、糖代謝やインスリン抵抗性に関する蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤などが挙げられる。また、遺伝子治療法としては、例えば、サイトカイン、レニン-アンジオテンシン系酵素およびその産物に関連する遺伝子を用いた治療法、NF $\kappa$ BドメインなどのDNAドメインを用いる治療法、アンチセンスを用いる治療法、血中脂質代謝に関する酵素や蛋白に関連する遺伝子(例えば、コレステロール又はトリグリセリド又はHDL-コレステロール又は血中リ脂質の代謝、排泄、吸収に関連する遺伝子など)を用

いた治療法、末梢血管閉塞症などを対象とした血管新生療法に関する酵素や蛋白(例えば、HGF、VEGFなどの増殖因子など)に関連する遺伝子を用いた治療法、糖代謝やインスリン抵抗性に関する蛋白に関連する遺伝子を用いた治療法、TNFなどのサイトカインに対するアンチセンスなどが挙げられる。また、心臓再生、腎再生、肝再生、血管再生など各種臓器再生法や骨髄細胞(骨髄単核細胞、骨髄幹細胞など)の移植を利用した血管新生療法と併用することも可能である。

【0121】本発明の製剤の投与量は、投与経路、症状、患者の年齢あるいは体重等によっても異なるが、例えば、動脈硬化治療剤として、成人患者に経口的に投与する場合、化合物(1)または化合物(1')として1日当たり0.2-50mg/day、好ましくは1.5-30mg/dayを1-数回に分けて投与するのが望ましい。投与経路は経口、非経口のいずれでもよい。また、本発明の排泄性製剤の投与量は、投与経路、症状、患者の年齢あるいは体重等の他に、放出の持続時間等によっても種々異なるが、活性成分である化合物(1)または化合物(1')の有効濃度が体内で保持される量であれば特に制限されず、その投与回数、1日ないし3日あるいは1週間ないし3カ月に1回等状況によって適宜選ぶことができる。

#### 【0122】

【発明の実施の形態】以下に、本発明の化合物(1)および化合物(1')の薬理効果を示す実験結果について記載する。

試験例1 コレステリルエステル転送蛋白阻害活性の測定

1) 超低比重リポ蛋白(VLDL)-低比重リポ蛋白(LDL)の調製

新鮮ウサギ血清をKBrで1.063g/mlに比重調整後、超遠心分離操作(SW41-Ti, 40,000rpm, 18hrs, 4°C, Beckman model L8-55)により浮上する画分(VLDL-LDL, 比重<1.063g/ml)を集め、0.15M NaCl-10mM Tris-HCl, pH7.4(TBS)に対して透析を行い、フィルターで無菌ろ過後、4°Cで保存した。

【0123】2) BODIPY-CEマイクロエマルジョン(BOBIPY-CE-ME)の調製  
eg PC (ホスファチジルコリン) (5ng)、トリオレイン(2mg)をBODIPY-CE (0.6mg)のクロロホルム溶液を加え溶解後、窒素ガス環境下で脂質を風乾し、さらに高真空中で溶媒を除去した。この脂質に、ヘトHDL (1.063<d<1.21)よりクロロホルム-メタノール(2:1, v/v)で脱脂後、6M尿素含有TBSに溶解し、TBSに対して透析して得たapo HDL溶液(7.5ml)を加え、ソニック(BRANSON SONIFIRE CELL

DISRUPTOR 200、ダイアル6、5 min × 4)を行いBOBIPY-CE-MEを調製した。遠心分離(CENTRIPREP 10)後、フィルターで無菌濾過し、4℃で保存した。

【0124】3) 標準測定系  
被検化合物(20% DMSO溶液) 5 μl、TBS 75 μl、acceptorリポ蛋白(VLDL-LD L) 20 μlおよび部分精製ヒトCETP 25 μlを

混合し、37℃で30分間保温後、BODIPY-CE-ME 25 μlを加え(全部で150 μl)、転送反応を開始した。37℃、30分間反応後、Ex. 490 nm/Em. 530 nmで蛍光強度を測定した。CETP阻害活性(阻害率%)は以下に示す式で計算した。

【0125】

【数1】

$$\% \text{ inhibition} = \left( 1 - \frac{(FU_{\text{test } 30} - FU_{\text{test } 0})}{(FU_{\text{test } 30} - FU_{\text{control } 0})} \right) \times 100$$

12

【0126】4) 50%ヒト血漿含有測定系  
被検化合物(20% DMSO溶液) 5 μl、ヒト血漿 75 μl、acceptorリポ蛋白(VLDL-LD L) 20 μlおよび部分精製ヒトCETP 25 μlを混合し、37℃で30分間保温後、BODIPY-CE-ME 25 μlを加え(全部で150 μl)、転送

反応を開始した。37℃、60分間反応後、Ex. 490 nm/Em. 530 nmで蛍光強度を測定した。CETP阻害活性(阻害率%)は以下に示す式で計算した。

【0127】

【数2】

$$\% \text{ inhibition} = \left( 1 - \frac{(FU_{\text{test } 60} - FU_{\text{test } 0})}{(FU_{\text{test } 60} - FU_{\text{control } 0})} \right) \times 100$$

【0128】IC<sub>50</sub>値は被検化合物濃度の対数と阻害率とをプロットすることにより50%阻害を示す濃度として求めた。結果を表1に示す。

【0129】

【表1】

コレステリルエステル転送蛋白阻害活性

化合物 (実施例番号)	コレステリルエステル転送蛋白阻害活性 IC <sub>50</sub> (μM)	
	標準測定系	50%ヒト血漿含有測定系
29	0.12	—
30	0.3	2.5
122	0.015	0.49
123	0.035	0.95
124	0.046	2.4
125	0.051	2.0
126	0.070	1.0
155	0.095	2.1
177	0.091	—
210	0.088	1.4
216	0.040	0.70
217	0.0084	0.08
218	0.056	0.66
220	0.030	1.4
222	0.079	—
271	0.17	1.4
274	0.052	3.1
226 (+) - 体	0.4	4.2
227 (+) - 体	0.21	1.7
228 (+) - 体	0.030	0.99
229 (+) - 体	0.0086	0.24

【0130】上記結果から明らかなように、本化合物は、すぐれたコレステリルエステル転送蛋白阻害活性を有し

ている。

【0131】

【実施例】本発明は、さらに下記の実施例および参考例で詳しく説明されるが、これらの例は単なる実例であって本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変換させてもよい。<sup>1</sup>H-NMRスペクトルは、内部標準としてテトラメチルシランを用いてバリアンジェミニ2000 (200MHz)で測定し、全δ値をppmで示した。混合溶媒において示した数値は、特に断らない限り各溶媒の容積混合比である。\*は特に断らない限り重量%を意味する。また、シリカゲルクロマトグラフィーにおける溶出溶媒は、特に断らない限り容量比を示す。本明細書における室温(常温)とは、約20°Cから約30°Cの温度を表す。

【0132】なお、実施例、参考例中の各記号は次の意味を表す。s: シングレット、d: ダブルレット、t: トリプレット、q: クアルテット、br: 幅広い、J: カップリング定数、dd: ダブルダブレット、m: マルチプレット、Hz: ヘルツ、CDCl<sub>3</sub>: 重クロロホルム、DMSO-d<sub>6</sub>: 重ジメチルスルホキシド、CD<sub>3</sub>OD: 重メタノール、%: 重量%。

#### 【0133】実施例1

N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-1-ナフトレンカルボキサミド  
1) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]ホルムアミド

α-ブromo-4-フルオロアセトフェノン30.0 g (0.138 mol)のN、N-ジメチルホルムアミド200 ml 溶液に氷冷下アジ化ナトリウム8.99 g (0.136 mol)を加え氷冷下30分間攪拌した。反応液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。残留物をメタノール300 mlに溶解し、1.0% Pd/C (50%含水) 3.0 gと濃塩酸12.7 ml (0.152 mol)を加えた後、水素気流下で21時間攪拌した。触媒をろ別した後、反応液を減圧濃縮した。残留物に酢酸ナトリウム10.3 g (0.152 mol)、無水酢酸140 ml、酢酸70 mlの混合溶液を加え室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、目的物20.21 g (81%)を結晶と得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ: 4.79 (2H, dd, J = 0.6 Hz, 4.4 Hz), 6.73 (1H, br s), 7.14-7.30 (2H, m), 7.97-8.10 (2H, m), 8.35 (1H, s).

2) 2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチルホルムアミド  
60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁液0.5

5 g (0.0138 mol)のN、N-ジメチルホルムアミド16 ml 溶液にN-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]ホルムアミド1.66 g (9.17ミリモル)を氷冷下で加え30分間攪拌した。反応液に4-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド1.70 ml (0.011 mol)を加え室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄した後硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/2-1/1)で精製し、目的物1.65 g (53%)を結晶として得た。

mp 78-81°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ: 3.13 (1H, d, J = 5.4 Hz), 13.8 Hz), 3.38 (1H, dd, J = 6.6 Hz, 14.0 Hz), 5.87-5.96 (1H, m), 6.52 (1H, br d, J = 7.8 Hz), 7.07-7.25 (4H, m), 7.48 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.93-8.04 (2H, m), 8.25 (1H, s); IR (KBr) 3295.1680, 1661 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 60.18; H, 3.86; N, 4.13. Found: C, 59.99; H, 3.87; N, 4.05.

3) 2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチルアミン・塩酸塩  
2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチルホルムアミド13.87 g (4.09ミリモル)のメタノール100 ml 溶液に濃塩酸3.8 ml (45.0ミリモル)を加え、2時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮して、残留物を酢酸エチルで洗浄して、目的物13.63 g (96%)を結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz) δ: 3.17-3.29 (2H, m), 5.4 (1H, t, J = 6.6 Hz), 7.27-7.44 (4H, m), 7.59 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.04-8.15 (2H, m), 8.38 (2H, br s).

4) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-1-ナフトレンカルボキサミド  
1-ナフトエ酸0.49 g (2.84ミリモル)のN、N-ジメチルホルムアミド10 ml 溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.74 g (3.87ミリモル)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物0.59 g (3.87ミリモル)を加え5分間攪拌した後、2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチルアミン・塩酸塩0.9 g (2.58ミリモル)と1.8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン0.42 ml (2.84ミリモル)を加え3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1

ノ４)により精製して、目的物 0.92 g (77%) を結晶として得た。

mp 163-164°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 3.19 (1H, dd, J = 6.2 Hz, 13.8 Hz), 3.55 (1H, dd, J = 6.2 Hz, 14.0 Hz), 6.16 (1H, dd, J = 6.2 Hz, 13.8 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.15-7.30 (4H, m), 7.39-7.59 (6H, m), 7.83-7.97 (2H, m), 8.04-8.16 (3H, m); IR (KBr) 3289, 1686, 1640 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>19</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·0.2H<sub>2</sub>O: C, 69.14; H, 4.17; N, 2.99. Found: C, 69.27; H, 4.07; N, 2.85.

5) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]-1-ナフタレンカルボキサミド

N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]-1-ナフタレンカルボキサミド 5.00 mg (1.08 ミリモル)のメタノール 5 ml 溶液に水素化ホウ素ナトリウム 2.0 mg (0.538 ミリモル)を加え氷冷下 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を 1 N 塩酸水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/2)により精製して目的物 4.80 mg (9.6%) (1RS, 2SR) 体/(1RS, 2RS) 体=1/3) を結晶として得た。

mp 159-181°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 2.86 (1H×1/4, dd, J = 11.0 Hz, 14.6 Hz), 3.07 (1H×3/4, dd, J = 4.8 Hz, 15.0 Hz), 3.19 (1H, d, J = 7.8 Hz), 3.27 (1H×3/4, d, J = 4.6 Hz), 3.37 (1H×1/4, d, J = 3.6 Hz), 4.61 (1H×3/4, ddd, J = 3.4 Hz, 7.6 Hz, 1.6 Hz), 4.73-4.86 (1H×1/4, m), 4.89 (1H×3/4, t, J = 7.8 Hz), 5.08 (1H×1/4, t, J = 3.6 Hz), 5.98 (1H×1/4, d, J = 8.4 Hz), 6.20 (1H×1/4, d, J = 9.2 Hz), 6.99-7.14 (2H, m), 7.16-7.55 (9H, m), 7.60 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.83 (2H, t, J = 8.8 Hz); IR (KBr) 3384, 3304, 1645 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00. Found: C, 69.21; H, 4.58; N, 3.03.

#### 【0134】実施例 2

N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル]-4-メチル-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 1-(4-フルオロフェニル)-1-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-アプロピルアミン塩酸塩 (6.00 mg, 1.73 ミリモル)と 4-メチル-1-ナフタレンカルボン酸 (3.54 mg, 1.90 ミリモル)の N,N'-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (4.96 mg, 2.59 ミリモル)と 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (3.9

6 mg, 2.59 ミリモル)と 1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0]-7-ウンデセン (0.28 ml, 1.90 ミリモル)を加えて終夜攪拌した。反応液に 1 規定塩酸水溶液 (10 ml)と水 (100 ml)を加え、酢酸エチル (50 ml×2)で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸水溶液ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル]-4-メチル-1-ナフタレンカルボキサミド (6.65 mg, 80%)を得た。

mp 149-150°C

IR ν max<sup>KBr</sup>cm<sup>-1</sup>: 1693, 1634, 1539, 1510.

Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 70.14; H, 4.41; N, 2.92

Found: C, 70.09; H, 4.42; N, 2.91.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.71 (3H, s), 3.19 (1H, dd, J = 14.0, 6.2 Hz), 3.55 (1H, d, J = 14.0, 6.2 Hz), 6.16 (1H, q, J = 7.0 Hz), 6.83 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.14-7.32 (5H, m), 7.36-7.64 (5H, m), 7.98-8.18 (4H, m).

2) N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル]-4-メチル-1-ナフタレンカルボキサミド (4.00 mg, 0.83 ミリモル)のメタノール (30 ml) 溶液に塩化マンガン (II) (2.10 mg, 1.67 ミリモル)を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (6.3 mg, 1.67 ミリモル)を加え、1 時間攪拌した。反応液を 1 規定塩酸 (30 ml)に注ぎ、酢酸エチル (50 ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、得られた粗結晶をヘキサン:酢酸エチル=10:1の混合溶媒で洗浄して、表題化合物 ((1RS, 2SR) 体/(1RS, 2RS) 体=1:2, 3.29 mg, 82%)を得た。

IR ν max<sup>KBr</sup>cm<sup>-1</sup>: 1634, 1510, 1125.

Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 69.85; H, 4.81; N, 2.91

Found: C, 69.56; H, 4.75; N, 2.80.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.66 (3H, s), 2.70-3.10 (1H, m), 3.44 (2/3H, d, J = 4.8 Hz), 3.53 (1/3H, d, J = 3.6 Hz), 4.50-4.68 (2/3H, m), 4.70-4.90 (1H, m), 5.04-5.10 (1/3H, m), 5.95 (1/3H, d, J = 8.8 Hz), 6.19 (2/3H, d, J = 8.8 Hz), 6.96-7.70 (13H, m), 7.96 (1H, d, J = 8.4 Hz).

#### 【0135】実施例 3

N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-  
[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エ  
チル]-4-フェニルブチルアミドナフタレンカルボキ  
サミド

1) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-  
[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エ  
チル]-4-フェニルブチルアミドナフタレンカルボキ  
サミド

実施例1の4)と同様にして、目的物1.01g(77%)を結晶として得た。

mp 133-135°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  1.87-2.02 (2H, m), 2.18-2.26 (2H, m), 2.62 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.08 (1H, dd, J = 5.2 Hz, 14.0 Hz), 3.33 (1H, d, J = 6.6 Hz, 13.8 Hz), 5.78-5.88 (1H, m), 6.26 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.05-7.33 (9H, m), 7.45 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.92-8.03 (2H, m); IR (KBr) 3281, 1645  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{NO}_2$ : C, 68.26; H, 5.07; N, 3.06. Found: C, 68.07; H, 4.79; N, 3.10.

2) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-  
[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エ  
チル]-4-フェニルブチルアミドナフタレンカル  
ボキサミド

実施例1の5)と同様にして、目的物144mg(29% (1RS, 2SR) 体/ (1RS, 2RS) 体=4/1)を結晶として得た。

mp 145-151°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  1.70-1.90 (2H, m), 2.00-2.14 (2H, m), 2.51 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.70-2.94 (2H, m), 3.44 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.30-4.56 (1H, m), 4.92-5.00 (1H, m), 5.38 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.00-7.60 (13H, m); IR (KBr) 1645  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{NO}_2$ : C, 67.96; H, 5.48; N, 3.05. Found: C, 67.85; H, 5.61; N, 3.04.

#### 【0136】実施例4

N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-  
(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エ  
チル]-4-(2-チオフェニル)酪酸アミド  
1) 1-(4-フルオロフェニル)-1-オキソ-3-(4-  
(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミ  
ン塩酸塩(600mg, 1.73ミリモル)と4-(2-  
チロフェニル)酪酸(323mg, 1.90ミリモル)  
のN-ジメチルホルムアミド(100ml)溶液に1-  
エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジ  
ミド・塩酸塩(496mg, 2.39ミリモル)と1-  
ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(396mg,  
2.59ミリモル)と1.8-ジアザビシクロ[5.  
4.0]-7-ウンデセン(0.28ml, 1.90ミリ  
モル)を加えて終夜撹拌した。反応液に1規定塩酸水溶  
液(100ml)と水(100ml)を加え、酪酸エチル  
(50ml×2)で抽出した。抽出液を1規定水酸化ナ

トリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マ  
グネシウムで乾燥後減圧留去し、酪酸エチルヘキサ  
ンから再結晶させて、N-(2-(4-フルオロフェニル)-  
2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニ  
ル)メチル)エチル]-4-(2-チオフェニル)酪酸ア  
ミド(445mg, 56%)を得た。

mp 123-124°C

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 3275, 1651, 1597, 1508, 1325, 123  
2, 1159, 1124.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_2\text{S}$ : C, 62.19; H, 4.57;  
N, 3.02.

Found: C, 62.02; H, 4.69; N, 3.28.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.94-2.10 (2H, m), 2.26 (2H, t,  
J = 7.4 Hz), 2.84 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.08 (1H, d,  
J = 14.0, 5.2 Hz), 3.33 (1H, d, J = 14.0, 5.2 Hz),  
5.84 (1H, q, J = 6.4 Hz), 6.28 (1H, d, J = 7.4  
Hz), 6.74-6.80 (1H, m), 6.86-6.96 (1H, m), 7.04-7.  
24 (5H, m), 7.46 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.92-8.06 (2  
H, m).

2) N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-  
(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エ  
チル]-4-(2-チオフェニル)酪酸アミド(300mg,  
0.65ミリモル)のメタノール(30ml)溶液  
に塩化マンガン(II)(163mg, 1.30ミリモ  
ル)を加え、室温で30分撹拌した。反応液を氷冷下  
、水酸化ホウ素ナトリウム(49mg, 1.30ミリモ  
ル)を加え、1時間撹拌した。反応液を1規定塩酸(3  
00ml)に注ぎ、酪酸エチル(50ml×2)で抽出し  
た。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マ  
グネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲル  
カラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酪酸エチル=2:  
1)で精製し、得られた粗結晶をヘキサン:酪酸エ  
チル=10:1の混合溶媒で洗浄して、表層化合物  
(1RS, 2SR) 体: (1RS, 2RS) 体=1:  
1, 204mg, 68%)を得た。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1645, 1510, 1225, 1165, 1125.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_2\text{S}$ : C, 61.92; H, 4.98;  
N, 3.01.

Found: C, 61.94; H, 4.98; N, 2.94.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.70-1.96 (2H, m), 2.00-2.16 (2  
H, m), 2.60-3.00 (3H, m), 3.43 (1/2H, d, J = 5.2 Hz),  
3.51 (1/2H, d, J = 3.6 Hz), 4.14-4.32 (1/2H,  
m), 4.36-4.52 (1/2H, m), 4.68-4.80 (1/2H, m), 4.90  
-4.98 (1/2H, m), 5.44 (1/2H, d, J = 8.4 Hz), 5.66  
(1/2H, d, J = 8.4 Hz), 6.62-6.72 (1H, m), 6.88-7.6  
0 (10H, m).

#### 【0137】実施例5

N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-  
[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エ  
チル]シクロペンタンカルボキサミド

1) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]シクロペンタンカルボキサミド

実施例1の4)と同様にして、目的物0.84g(7.1%)を結晶として得た。

mp 158-159°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  1.64-1.93 (SH, m), 2.47-2.64 (1H, m), 3.08 (1H, dd, J = 5.6 Hz, 13.6 Hz), 3.35 (1H, dd, J = 6.6 Hz, 13.8 Hz), 5.78-5.88 (1H, m), 6.30 (1H, br d, J = 7.2 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.12-7.23 (2H, m), 7.47 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.94-8.02 (2H, m); IR (KBr) 3274, 1684, 1644  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_8\text{NO}_2$ : C, 64.86; H, 5.20; N, 3.44. Found: C, 64.77; H, 5.13; N, 3.36.

2) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]シクロペンタンカルボキサミド

実施例1の5)と同様にして、目的物4.33mg(8.6%, (1RS, 2SR)体/(1RS, 2RS)体=3/4)を結晶として得た。

mp 139-155°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  1.40-1.80 (SH, m), 2.36 (1H, brs), 2.71-3.07 (2H, m), 3.73-3.78 (1H, m), 4.12 (1H $\times$ 4/7, ddd, J = 3.6 Hz, 8.0 Hz, 15.4 Hz), 4.33-4.47 (1H $\times$ 3/7, m), 4.75 (1H $\times$ 4/7, t, J = 7.2 Hz), 4.95 (1H $\times$ 3/7, t, J = 6.6 Hz), 5.40 (1H $\times$ 3/7, br d, J = 8.4 Hz), 5.62 (1H, br d, J = 8.0 Hz), 6.94-7.14 (2H, m), 7.17-7.30 (2H, m), 7.32-7.42 (2H, m), 7.47-7.60 (2H, m); IR (KBr) 3312, 1651  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_8\text{NO}_2$ : C, 64.54; H, 5.66; N, 3.42. Found: C, 64.58; H, 5.89; N, 3.67.

#### 【0138】実施例6

4-フルオロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド

1) 4-フルオロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド

実施例1の4)と同様にして、目的物1.16g(9.3%)を結晶として得た。

mp 171-172°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  3.22 (1H, dd, J = 5.0 Hz, 13.8 Hz), 3.49 (1H, dd, J = 6.6 Hz, 14.0 Hz), 6.00 (1H, m), 6.97-7.28 (7H, m), 7.46 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.74-7.85 (2H, m), 7.97-8.09 (2H, m); IR (KBr) 3316, 1698, 1638  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_8\text{NO}_2$ : C, 63.74; H, 3.72; N, 3.23. Found: C, 63.57; H, 3.87; N, 3.23.

2) 4-フルオロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド

実施例1の5)と同様にして、目的物4.23mg(9.4%, (1RS, 2SR)体/(1RS, 2RS)体=3/7)を結晶として得た。

mp 155-179°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  2.90-2.97 (2H $\times$ 1/3, m), 3.14 (2H $\times$ 2/3, d, J = 7.6 Hz), 3.22 (1H $\times$ 2/3, d, J = 4.2 Hz), 3.48 (1H $\times$ 1/3, d, J = 3.8 Hz), 4.42 (1H $\times$ 2/3, ddd, J = 3.4 Hz, 7.2 Hz, 15.8 Hz), 4.51-4.68 (1H $\times$ 1/3, m), 4.83 (1H $\times$ 2/3, t, J = 3.9 Hz), 5.08 (1H $\times$ 1/3, t, J = 3.1 Hz), 6.09 (1H $\times$ 1/3, br d, J = 8.4 Hz), 6.34 (1H $\times$ 2/3, br d, J = 8.4 Hz), 6.93-7.13 (4H, m), 7.20-7.32 (2H, m), 7.37-7.62 (6H, m); IR (KBr) 3301, 1636  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_8\text{NO}_2$ : C, 63.45; H, 4.17; N, 3.22. Found: C, 63.34; H, 4.36; N, 3.24.

#### 【0139】実施例7

N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-4-メトキシベンズアミド

1) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-4-メトキシベンズアミド

実施例1の4)と同様にして、目的物1.11g(8.7%)を結晶として得た。

mp 144°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  3.21 (1H, dd, J = 4.8 Hz, 14.0 Hz), 3.48 (1H, dd, J = 6.6 Hz, 13.6 Hz), 3.86 (3H, s), 6.01 (1H, ddd, J = 4.6 Hz, 4.8 Hz, 6.6 Hz), 6.90-7.02 (3H, m), 7.08 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.12-7.25 (2H, m), 7.45 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.71-7.79 (2H, m), 7.97-8.08 (2H, m); IR (KBr) 3279, 1694, 1651  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_8\text{NO}_3$ : C, 64.72; H, 4.30; N, 3.14. Found: C, 64.53; H, 4.27; N, 3.25.

2) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-4-メトキシベンズアミド

実施例1の5)と同様にして、目的物0.48g(9.6%, (1RS, 2SR)体/(1RS, 2RS)体=3/2)を結晶として得た。

mp 174-176°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  2.90-2.98 (2H $\times$ 3/5, m), 3.12 (2H $\times$ 2/5, d, J = 7.4 Hz), 3.76 (1H $\times$ 2/5, d, J = 4.8 Hz), 3.82 (3H, s), 3.99 (1H $\times$ 3/5, d, J = 3.6 Hz), 4.28-4.46 (1H $\times$ 2/5, m), 4.49-4.66 (1H $\times$ 3/5, m), 4.81 (1H $\times$ 2/5, t, J = 8.2 Hz), 5.06 (1H $\times$ 3/5, t, J = 3.0 Hz), 6.08 (1H $\times$ 3/5, d, J = 8.2 Hz), 6.32 (1H $\times$ 2/5, d, J = 8.6 Hz), 6.82-7.13 (4H, m), 7.20-7.32 (2H, m), 7.34-7.59 (6H, m); IR (KBr) 3341, 1609  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_8\text{NO}_3$ : C, 64.43; H, 4.73; N, 3.13. Found: C, 64.49; H, 4.74; N, 3.02.

#### 【0140】実施例8



N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチルシクロヘキサンカルボキサミド

1) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチルシクロヘキサンカルボキサミド

実施例1の4)と同様にして、目的物0.90g(8.3%)を結晶として得た。

mp 169-170°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  1.51-1.52 (5H, m), 1.62-1.88 (5H, m), 2.04-2.20 (1H, m), 3.08 (1H, dd, J = 4.8 Hz, 14.0 Hz), 3.35 (1H, dd, J = 6.2 Hz, 13.8 Hz), 5.76-5.88 (1H, m), 6.30 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.17 (2H, t, J = 17.2 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.93-8.04 (2H, m); IR (KBr) 3274, 1686, 1640  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{NO}_2$ : C, 65.55; H, 5.50; N, 3.32. Found: C, 65.52; H, 5.48; N, 3.44.

2) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチルシクロヘキサンカルボキサミド

実施例1の5)と同様にして、目的物4.80mg(9.6%, (1RS, 2SR)体/(1RS, 2RS)体=1/1)を結晶として得た。

mp 161-178°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  1.08-1.34 (5H, m), 1.48-1.80 (5H, m), 1.92 (1H, br s), 2.77 (0.5H, dd, J = 9.8 Hz, 14.6 Hz), 2.90 (0.5H, dd, J = 5.4 Hz, 14.6 Hz), 3.06 (1H, d, J = 7.8 Hz), 3.76 (0.5H, d, J = 2.0 Hz), 3.79 (0.5H, s), 4.11 (0.5H, ddd, 3.8 Hz, 7.8 Hz, 15.8 Hz), 4.33-4.50 (0.5H, m), 4.76 (0.5H, t, J = 9.0 Hz), 4.94 (0.5H, t, J = 7.0 Hz), 5.38 (0.5H, d, J = 8.2 Hz), 5.61 (0.5H, d, J = 8.4 Hz), 6.95-7.12 (2H, m), 7.18-7.29 (2H, m), 7.32-7.41 (2H, m), 7.54 (2H, t, J = 18.0 Hz); IR (KBr) 3384, 3304, 1645  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{NO}_2$ : C, 65.24; H, 5.95; N, 3.31. Found: C, 64.99; H, 5.97; N, 3.25.

【0141】実施例9

4-クロロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチルベンズアミド

1) 4-クロロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチルベンズアミド

実施例1の4)と同様にして、目的物1.20g(9.2%)を結晶として得た。

mp 150-153°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  3.22 (1H, dd, J = 4.8 Hz, 14.0 Hz), 3.49 (1H, dd, J = 6.2 Hz, 14.0 Hz), 6.00 (1H, ddd, J = 4.8 Hz, 6.6 Hz, 6.6 Hz), 7.02 (1H, br s), 7.07 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.20 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.4 Hz),

7.46 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.97-8.08 (2H, m); IR (KBr) 3281, 1686, 1644  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClF}_4\text{NO}_2$ : C, 61.41; H, 3.59; N, 3.11. Found: C, 61.41; H, 3.80; N, 3.09.

2) 4-クロロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチルベンズアミド

実施例1の5)と同様にして、目的物4.67mg(9.3%, (1RS, 2SR)体/(1RS, 2RS)体=1/1)を結晶として得た。

mp 170-180°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  2.92 (0.5H, br s), 2.96 (0.5H, s), 3.04 (0.5H, d, J = 4.8 Hz), 3.15 (1H, d, J = 7.8 Hz), 3.32 (0.5H, d, J = 3.8 Hz), 4.35-4.50 (0.5H, m), 4.53-4.68 (0.5H, m), 4.84 (0.5H, t, J = 3.7 Hz), 5.08 (0.5H, t, J = 3.8 Hz), 6.08 (0.5H, br d, J = 7.4 Hz), 6.34 (0.5H, br d, J = 9.2 Hz), 6.94-7.14 (2H, m), 7.21-7.61 (10H, m); IR (KBr) 3310, 1645  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClF}_4\text{NO}_2$ : C, 61.14; H, 4.02; N, 3.10. Found: C, 61.10; H, 4.22; N, 3.15.

【0142】実施例10

N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル-2-フェニルベンズアミド

1) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル-2-フェニルベンズアミド

実施例1の4)と同様にして、目的物0.81g(5.7%)を結晶として得た。

mp 148-149°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  2.93 (1H, dd, J = 5.2 Hz, 13.6 Hz), 3.06 (1H, dd, J = 6.6 Hz, 14.0 Hz), 5.80 (1H, ddd, J = 5.6 Hz, 6.6 Hz, 9.2 Hz), 6.19 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.89 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.11 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.27-7.62 (1H, m), 7.87 (2H, dd, J = 5.0 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3281, 1684  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_2$ : C, 70.87; H, 4.31; N, 2.85. Found: C, 70.87; H, 4.30; N, 2.83.

2) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル-2-フェニルベンズアミド

実施例1の5)と同様にして、目的物0.48g(9.5%, (1RS, 2SR)体/(1RS, 2RS)体=2/3)を結晶として得た。

mp 133-134°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  2.25-2.88 (3H, m), 4.22-4.52 (1H, m), 4.54 (1H $\times$ 3/5, t, J = 4.4 Hz), 4.64 (1H $\times$ 2/5, t, J = 3.8 Hz), 5.39 (1H $\times$ 2/5, d, J = 8.8 Hz), 5.65 (1H $\times$ 3/5, d, J = 8.2 Hz), 6.92-7.15 (4H, m), 7.20-7.56 (3H, m); IR (KBr) 3335, 1645  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_2$ : C, 70.

58: H, 4.70; N, 2.84. Found: C, 70.46; H, 4.62; N, 2.93.

#### 【0143】実施例11

N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-2-チオフェンカルボキサミド

1) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-2-チオフェンカルボキサミド

実施例1の4)と同様にして、目的物0.94 g (78%)を結晶として得た。

mp 130-131°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  3.21 (1H, dd, J = 4.8 Hz, 13.8 Hz), 3.46 (1H, dd, J = 6.4 Hz, 13.6 Hz), 5.93-6.04 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.05-7.24 (5H, m), 7.45 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.50-7.54 (2H, m), 7.96-8.06 (2H, m); IR (KBr) 3308, 1694, 1682  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{NO}_2$ : C, 59.85; H, 3.59; N, 3.32. Found: C, 59.83; H, 3.34; N, 3.24.

2) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-2-チオフェンカルボキサミド

実施例1の5)と同様にして、目的物0.45 g (89%) (1RS, 2SR) 体 / (1RS, 2RS) 体 = 2/1)を結晶として得た。

mp 135-164°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  2.92 (2H  $\times$  2/3, d, J = 7.8 Hz), 3.10-3.15 (1H, m), 3.40 (1H  $\times$  2/3, d, J = 3.8 Hz), 4.30-4.64 (1H, m), 4.82 (1H  $\times$  1/3, t, J = 4.0 Hz), 5.08 (1H  $\times$  2/3, t, J = 3.3 Hz), 6.00 (1H  $\times$  2/3, br d, J = 8.4 Hz), 6.25 (1H  $\times$  1/3, br d, J = 8.4 Hz), 6.94-7.14 (3H, m), 7.21-7.61 (8H, m); IR (KBr) 3301, 1636  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{NO}_2$ : C, 59.57; H, 4.05; N, 3.31. Found: C, 59.59; H, 4.15; N, 3.24.

#### 【0144】実施例12

N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

1) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例1の4)と同様にして、目的物1.32 g (95%)を結晶として得た。

mp 172-174°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  3.23 (1H, dd, J = 4.8 Hz, 13.8 Hz), 3.51 (1H, dd, J = 6.2 Hz, 14.0 Hz), 6.01 (1H, ddd, J = 5.2 Hz, 6.4 Hz, 7.0 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.14 (1H, br s), 7.21 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.98-8.10 (2H, m); IR (KBr) 3303, 1688, 1645  $\text{cm}^{-1}$ ;

Anal. Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{F}_7\text{NO}_2$ : C, 59.63; H, 3.34; N, 2.90. Found: C, 59.55; H, 3.58; N, 2.89.

2) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

実施例1の5)と同様にして、目的物4.44 mg (88%) (1RS, 2SR) 体 / (1RS, 2RS) 体 = 1/6)を結晶として得た。

mp 167-169°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  2.87 (1H, d, J = 4.4 Hz), 3.17 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.40-4.56 (1H, m), 4.86 (1H  $\times$  6/7, t, J = 3.4 Hz), 5.10 (1H  $\times$  1/7, s), 6.43 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.95-7.14 (2H, m), 7.22-7.32 (2H, m), 7.43 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.67 (4H, s); IR (KBr) 3426, 3335, 1645  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{F}_7\text{NO}_2$ : C, 59.39; H, 3.74; N, 2.89. Found: C, 59.34; H, 3.96; N, 2.89.

#### 【0145】実施例13

4-ブチル-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド

1) 4-ブチル-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド

実施例1の4)と同様にして、目的物1.16 g (86%)を結晶として得た。

mp 120-121°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  0.93 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.26-1.46 (2H, m), 1.53-1.70 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.21 (1H, dd, J = 4.6 Hz, 13.8 Hz), 3.49 (1H, dd, J = 6.4 Hz, 13.6 Hz), 6.02 (1H, ddd, J = 4.8 Hz, 6.4 Hz, 7.4 Hz), 7.00-7.28 (7H, m), 7.45 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.69 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.97-8.08 (2H, m); IR (KBr) 3281, 1688, 1636  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{NO}_2$ : C, 68.78; H, 5.34; N, 2.97. Found: C, 68.95; H, 5.43; N, 2.96.

2) 4-ブチル-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド

実施例1の5)と同様にして、目的物9.46 mg (95%) (1RS, 2SR) 体 / (1RS, 2RS) 体 = 4/3)を結晶として得た。

mp 138-158°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  0.92 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.24-1.43 (2H, m), 1.50-1.67 (2H, m), 2.63 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.90 (1H  $\times$  4/7, d, J = 3.4 Hz), 2.94 (1H  $\times$  4/7, s), 3.13 (2H  $\times$  3/7, d, J = 4.4 Hz), 3.88 (1H  $\times$  4/7, d, J = 3.8 Hz), 4.37 (1H  $\times$  3/7, ddd, J = 2.8 Hz, 7.0 Hz, 15.4 Hz), 4.52-4.67 (1H  $\times$  4/7, m), 4.82 (1H  $\times$  3/7, t, J = 4.2 Hz), 5.06 (1H  $\times$  4/7, t, J = 3.5 Hz), 6.14 (1H  $\times$  4/7, d, J = 8.

2 Hz), 6.37 (1H×3/7, d, J = 8.6 Hz), 6.91-7.32 (6 H, m), 7.35-7.59 (6H, m); IR (KBr) 3274, 1615  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2$ : C, 68.49; H, 5.75; N, 2.96. Found: C, 68.35; H, 5.89; N, 3.04.

#### 【O146】実施例14

N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-2-ナフトレンカルボキサミド

1) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-2-ナフトレンカルボキサミド

実施例14)と同様にして、目的物1.03g(7.7%)を結晶として得た。mp 139-141°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  3.26 (1H, dd, J = 4.8 Hz, 14.0 Hz), 3.54 (1H, dd, J = 6.6 Hz, 13.4 Hz), 6.04-6.14 (1H, m), 7.11 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.17-7.28 (3H, m), 7.46 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.51-7.64 (2H, m), 7.80-7.97 (4H, m), 8.01-8.11 (2H, m), 8.29 (1H, s); IR (KBr) 3293, 1694, 1645  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 69.67; H, 4.11; N, 3.01. Found: C, 69.67; H, 4.11; N, 3.01.

2) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-2-ナフトレンカルボキサミド

実施例1の5)と同様にして、目的物0.50g(10.0%)、(1RS, 2SR)体/(1RS, 2RS)体=1/1)を結晶として得た。

mp 148-150°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  3.00 (1H, d, J = 7.8 Hz), 3.20 (1H, d, J = 7.8 Hz), 3.38-3.53 (0.5H, m), 3.67-3.77 (0.5H, m), 4.39-4.55 (0.5H, m), 4.59-4.75 (0.5H, m), 4.85-4.93 (0.5H, m), 5.14 (0.5H, t, J = 3.0 Hz), 6.28 (0.5H, br s), 6.53 (0.5H, br s), 6.94-7.13 (2H, m), 7.26-7.36 (2H, m), 7.41-7.65 (7H, m), 7.82-7.89 (3H, m), 8.04 (1H, d, J = 4.4 Hz); IR (KBr) 3351, 1640  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00. Found: C, 68.51; H, 5.02; N, 2.67.

#### 【O147】実施例15

N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]アダマンタン-1-カルボキサミド

1) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]アダマンタン-1-カルボキサミド

実施例14)と同様にして、目的物0.89g(7.8%)を結晶として得た。

mp 169-170°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  1.71 (6H, d, J = 2.6 Hz), 1.81 (6H, d, J = 3.0 Hz), 2.04 (3H, br s), 3.08 (1H, dd, J = 5.2 Hz, 13.6 Hz), 3.34 (1H, dd, J = 6.6 Hz, 14.0 Hz), 5.75-5.85 (1H, m),

6.49 (1H, br d, J = 7.6 Hz), 7.07 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.11-7.23 (2H, m), 7.47 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.93-8.03 (2H, m); IR (KBr) 3347, 1682, 1632  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 68.49; H, 5.75; N, 2.96. Found: C, 68.41; H, 5.70; N, 2.93.

2) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]アダマンタン-1-カルボキサミド

実施例1の5)と同様にして、目的物4.88mg(9.7%)、(1RS, 2SR)体/(1RS, 2RS)体=3/2)をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  1.55-1.74 (12H, m), 1.97 (3H, br s), 2.63-3.06 (2H, m), 4.01 (1H, br t, J = 3.4 Hz), 4.09 (1H×2/5, ddd, J = 4.0 Hz, 7.6 Hz, 15.6 Hz), 4.33-4.47 (1H×3/5, m), 4.75 (1H×2/5, t, J = 8.8 Hz), 4.91 (1H×3/5, t, J = 6.6 Hz), 5.48 (1H×3/5, d, J = 7.6 Hz), 5.76 (1H×2/5, d, J = 8.0 Hz), 6.94-7.13 (2H, m), 7.17-7.28 (2H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 7.48-7.59 (2H, m); IR (KBr) 3441, 3353, 1634  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 68.20; H, 6.15; N, 2.95. Found: C, 67.72; H, 6.31; N, 2.86.

#### 【O148】実施例16

N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-2,2-ジメチルプロピオンアミド

1) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-2,2-ジメチルプロピオンアミド

実施例14)と同様にして、目的物0.89g(7.8%)を結晶として得た。

mp 147-150°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  1.17 (9H, s), 3.08 (1H, dd, J = 5.2 Hz, 13.6 Hz), 3.35 (1H, d, J = 6.2 Hz, 14.0 Hz), 5.74-5.84 (1H, m), 6.52 (1H, br d, J = 6.6 Hz), 7.08 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.12-7.24 (2H, m), 7.47 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.94-8.04 (2H, m); IR (KBr) 3391, 1682, 1634  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 63.79; H, 5.35; N, 3.54. Found: C, 63.72; H, 5.21; N, 3.48.

2) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-2,2-ジメチルプロピオンアミド

実施例1の5)と同様にして、目的物4.98mg(9.9%)、(1RS, 2SR)体/(1RS, 2RS)体=3/2)を結晶として得た。

mp 97-99°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  1.00 (9H, s), 2.69-3.08 (2H, m), 3.83 (1H, br s), 4.13 (1H×2/5, ddd, J = 3.6 Hz, 8.0 Hz, 15.8 Hz), 4.34-4.47 (1H×3/5, m), 4.76 (1H×2/5, t, J = 4.0 Hz), 4.92 (1H×3/5, t, J = 3.2 Hz), 5.54 (1H×3/5, t, J = 7.

0 Hz), 5.83 (1H×2/5, m), 6.95-7.12 (2H, m), 7.17-7.25 (2H, m), 7.31-7.40 (2H, m), 7.47-7.59 (2H, m); IR (KBr) 3333, 1645  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_2$ : C, 63.47; H, 5.83; N, 3.52. Found: C, 63.33; H, 5.74; N, 3.50.

#### [0149] 実施例 17

N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-2,3,4-トリメチルベンズアミド  
1) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-2,3,4-トリメチルベンズアミド  
実施例 1 の 4) と同様にして、目的物 0.48 g (36%) を結晶として得た。

mp 141-143°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  2.08 (6H, s), 2.25 (3H, s), 3.14 (1H, dd, J = 7.2 Hz, 14.0 Hz), 3.36 (1H, dd, J = 6.2 Hz, 14.0 Hz), 6.07-6.18 (1H, m), 6.37 (1H, br d, J = 8.4 Hz), 6.80 (2H, s), 7.18 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.24-7.31 (2H, m), 7.50 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.01-8.11 (2H, m); IR (KBr) 3237, 1694, 1634  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{NO}_2$ : C, 68.26; H, 5.07; N, 3.06. Found: C, 68.23; H, 5.25; N, 2.91.

2) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-2,3,4-トリメチルベンズアミド  
実施例 1 の 5) と同様にして、目的物 3.25 mg (9.2%, (1RS, 2SR) 体 / (1RS, 2RS) 体 = 1/10) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  1.86 (6H, s), 2.22 (3H, s), 3.03 (1H, dd, J = 7.3 Hz, 13.9 Hz), 3.12 (1H, d, J = 7.6 Hz, 13.4 Hz), 3.15-3.28 (1H, m), 4.58 (1H, ddd, J = 3.5 Hz, 7.8 Hz, 15.8 Hz), 4.70 (1H, br s), 6.01 (1H, br d, J = 9.2 Hz), 6.73 (2H, s), 6.94-7.13 (2H, m), 7.22-7.31 (2H, m), 7.45 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3268, 1620  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{NO}_2$ : C, 67.96; H, 5.48; N, 3.05. Found: C, 67.80; H, 5.74; N, 3.04.

#### [0150] 実施例 18

2-フルオロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド

1) 2-フルオロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド  
実施例 1 の 4) と同様にして、目的物 1.36 mg (9.0%) を結晶として得た。

mp 109-111°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  3.22 (1H, dd, J = 5.2 Hz, 13.6 Hz), 3.46 (1H, dd, J = 6.2 Hz,

z, 13.4 Hz), 5.98-6.11 (1H, m), 7.09-7.33 (6H, m), 7.43-7.69 (4H, m), 7.97-8.11 (3H, m); IR (KBr) 3439, 1686, 1655  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{NO}_2$ : C, 63.74; H, 3.72; N, 3.23. Found: C, 63.56; H, 3.66; N, 3.40.

2) 2-フルオロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド  
実施例 1 の 5) と同様にして、目的物 3.67 mg (6.8%, (1RS, 2SR) 体 / (1RS, 2RS) 体 = 1/2) を結晶として得た。

mp 115-117°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  3.00-3.22 (3H, m), 4.42-4.58 (1H, m), 4.82 (1H, m), 6.92-7.60 (12H, m); IR (KBr) 3447, 3333, 1644  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{NO}_2$ : 63.45; H, 4.17; N, 3.22. Found: C, 63.45; H, 4.22; N, 3.15.

#### [0151] 実施例 19

4-tert-ブチル-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド

1) 4-tert-ブチル-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド  
実施例 1 の 4) と同様にして、目的物 1.06 g (7.8%) を結晶として得た。

mp 58°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  1.34 (9H, s), 3.21 (1H, dd, J = 5.6 Hz, 14.0 Hz), 3.48 (1H, dd, J = 6.6 Hz, 14.0 Hz), 6.03 (1H, ddd, J = 4.8 Hz, 5.6 Hz, 6.6 Hz), 7.04-7.26 (5H, m), 7.41-7.50 (4H, m), 7.68-7.75 (2H, m), 7.97-8.08 (2H, m); IR (KBr) 3299, 1694  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{NO}_2$ : 0.1H 20; C, 68.52; H, 5.37; N, 2.96. Found: C, 68.33; H, 5.22; N, 2.92.

2) 4-tert-ブチル-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンズアミド  
実施例 1 の 5) と同様にして、目的物 0.50 g (9.7%, (1RS, 2SR) 体 / (1RS, 2RS) 体 = 3/2) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  1.31 (9H, s), 2.90-2.95 (2H×3/5, m), 3.14 (2H×2/5, d, J = 7.4 Hz), 3.64 (1H×2/5, d, J = 3.4 Hz), 3.83 (1H×3/5, d, J = 3.4 Hz), 4.37 (2H×2/5, ddd, J = 3.2 Hz, 7.2 Hz, 15.6 Hz), 4.53-4.68 (1H×3/5, m), 4.83 (1H×2/5, t, J = 4.0 Hz), 5.06 (1H×3/5, t, J = 6.6 Hz), 6.13 (1H×3/5, d, J = 8.2 Hz), 6.37 (1H×2/5, d, J = 8.4 Hz), 6.92-7.13 (2H, m), 7.21-7.32 (2H, m), 7.36-7.59 (8H, m); IR (KBr) 3301, 1620  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{NO}_2$ : 0.2H<sub>2</sub>O; C, 67.97; H, 5.79; N, 2.94. Found: C, 67.97; H, 5.80; N, 2.89.

## 【0152】実施例20

N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-4-フェニルベンズアミド

1) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-4-フェニルベンズアミド

実施例1の4)と同様にして、目的物1.24 g (8.8%)を結晶として得た。

mp 169°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  3.24 (1H, dd, J = 4.6 Hz, 14.0 Hz), 3.52 (1H, dd, J = 6.4 Hz, 14.0 Hz), 6.04 (1H, ddd, J = 4.6 Hz, 5.2 Hz, 6.4 Hz), 7.07-7.25 (5H, m), 7.38-7.52 (2H, m), 7.58-7.72 (4H, m), 7.86 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.99-8.10 (2H, m); IR (KBr) 3291, 1688, 1645  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 70.37; H, 4.31; N, 2.85. Found: C, 70.89; H, 4.23; N, 2.86.

2) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-4-フェニルベンズアミド

実施例1の5)と同様にして、目的物0.49 g (9.6%, (1RS, 2SR)体/(1RS, 2RS)体=3/2)を結晶として得た。

mp 178-185°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  2.93-3.00 (2H $\times$ 3/5, m), 3.17 (2H $\times$ 2/5, d, J = 7.6 Hz), 3.36 (1H $\times$ 2/5, d, J = 4.4 Hz), 3.63 (1H $\times$ 3/5, d, J = 3.2 Hz), 4.35-4.52 (1H $\times$ 2/5, m), 4.55-4.71 (1H $\times$ 3/5, m), 4.87 (1H $\times$ 2/5, t, J = 3.9 Hz), 5.11 (1H $\times$ 3/5, t, J = 3.6 Hz), 6.17 (1H $\times$ 3/5, d, J = 8.6 Hz), 6.42 (1H $\times$ 2/5, d, J = 8.0 Hz), 6.95-7.13 (2H, m), 7.24-7.68 (15H, m); IR (KBr) 3304, 1634  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 70.58; H, 4.70; N, 2.84. Found: C, 70.53; H, 4.72; N, 2.72.

## 【0153】実施例21

N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-3-ヒリジンカルボキサミド

1) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-3-ヒリジンカルボキサミド

実施例1の4)と同様にして、目的物0.74 g (6.2%)を結晶として得た。

mp 137-138°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  3.23 (1H, dd, J = 5.0 Hz, 13.8 Hz), 3.49 (1H, dd, J = 6.6 Hz, 14.0 Hz), 5.98-6.07 (1H, m), 7.06-7.26 (5H, m), 7.37-7.43 (1H, m), 7.47 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.98-8.11 (3H, m), 8.76 (1H, dd, J = 1.8 Hz, 4.8 Hz), 9.00 (1H, dd, J = 0.8 Hz, 2.2 Hz); IR (KBr) 3287, 1694, 1661  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ : C, 63.46; H, 3.87; N, 6.73. Found: C, 63.19; H, 4.03;

N, 6.68.

2) N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]-3-ヒリジンカルボキサミド

実施例1の5)と同様にして、目的物0.43 g (8.6%, (1RS, 2SR)体/(1RS, 2RS)体=5/2)を結晶として得た。

mp 160-165°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  2.95 (2H $\times$ 5/7, br s), 3.10 (1H $\times$ 2/7, br s), 3.16 (2H $\times$ 2/7, d, J = 7.0 Hz), 3.35 (1H $\times$ 5/7, br s), 4.43-4.75 (1H, m), 4.86 (1H $\times$ 2/7, br s), 5.10 (1H $\times$ 5/7, br s), 6.25 (1H $\times$ 5/7, br d, J = 8.6 Hz), 6.48 (1H $\times$ 2/7, br d, J = 8.8 Hz), 6.95-7.16 (2H, m), 7.21-7.62 (7H, m), 7.87-7.95 (1H, m), 8.66-8.80 (2H, m); IR (KBr) 3324, 3142, 1644  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ : C, 63.16; H, 4.34; N, 6.70. Found: C, 62.97; H, 4.24; N, 6.51.

## 【0154】実施例22

N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-ヒドロキシテトラヒドロ-2-H-ピラン-2-カルボキサミド

N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-ヒドロキシテトラヒドロ-2-H-ピラン-2-カルボキサミド

1) 1-(4-フルオロフェニル)-1-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (6.00 g, 1.73ミリモル)と4-オキソ-4-H-ピラン-2-カルボン酸 (2.66 g, 1.90ミリモル)のN, N-ジメチルホルムアミド (1.0 m l)溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ)プロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (4.96 g, 2.59ミリモル)と1-ヒドロキシ-1-H-ベンゾトリアゾール (3.96 g, 2.59ミリモル)と1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0]-7-ウンデセン (0.28 m l, 1.90ミリモル)を加えて夜夜攪拌した。反応液に1規定塩酸水溶液 (10 m l)と水 (100 m l)を加え、酢酸エチル (50 m l $\times$ 2)で抽出した。抽出液を1規定水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-オキソ-4-H-ピラン-2-カルボキサミド (5.70 g, 7.6%)を得た。

mp 115-116°C

IR  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1661, 1620, 1597, 1510, 1412. Anal. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ : C, 60.72; H,

3.52; N, 3.22

Found: C, 60.60; H, 3.55; N, 3.24.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.23 (1H, dd, J = 14.0, 5.2 Hz), 3.43 (1H, dd, J = 14.0, 5.2 Hz), 5.93 (1H, q, J = 6.4 Hz), 6.44 (1H, dd, J = 5.8, 2.6 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.10-7.26 (2H, m), 7.48 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.59 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.77 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.92-8.06 (2H, m).

2) N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボキサミド (400 mg, 0.92ミリモル)のメタノール (30 ml) 溶液に塩化マグネシウム (11) (232 mg, 1.85ミリモル)を加え、室温で30分攪拌した。反応液に氷浴下、水素化ホウ素ナトリウム (70 mg, 1.85ミリモル)を加え、1時間攪拌した。反応液を1規定塩酸 (30 ml) に注ぎ、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、高極性のフラクションを集めて濃縮し、得られた粗結晶をヘキサンで洗浄して、N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボキサミド (1 RS, 2 SR) 体: (1 RS, 2 RS) 体 = 3:2, 1.39 mg, 3.5% を得た。

IR<sub>max</sub><sup>NEt<sub>3</sub></sup>: 1659, 1607, 1512, 1416.

Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · 0.1H<sub>2</sub>O: C, 60.44; H, 3.97; N, 3.20

Found: C, 61.24; H, 3.93; N, 3.03.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.60-2.82 (1H, m), 2.90-2.96 (1H, m), 3.04-3.20 (1H, m), 4.40-4.70 (1H, m), 4.78-4.84 (2H, m), 5.02-5.10 (3H, m), 6.36-6.42 (1H, m), 6.70-7.80 (11H, m).

また同時に低極性のフラクションを集めて濃縮し、N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-カルボキサミド (1 RS, 2 SR) 体: (1 RS, 2 RS) 体 = 7:3, 1.39 mg, 3.5% をアモルファスとして得た。

IR<sub>max</sub><sup>NEt<sub>3</sub></sup>: 1645, 1510.

Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 59.86; H, 5.25; N, 3.17

Found: C, 60.02; H, 5.01; N, 3.04.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.70-2.00 (3H, m), 2.70-3.40 (3H, m), 3.70-4.60 (4H, m), 4.68-4.78 (0.3H, m), 4.9-5.04 (0.7H, m), 6.00 (0.3H, d, J = 4.8 Hz), 6.05 (0.7H, d, J = 4.6 Hz), 4.58-6.70 (0.7H, m), 6.76-

6.90 (0.3H, m), 6.95-7.60 (8H, m).

## 【0154】実施例23

4-フルオロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンゼンスルホンアミド

1) 4-フルオロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンゼンスルホンアミド 2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンゼンアミン・塩酸塩 1.0 g (2.88ミリモル)のN,N-ジメチルホルムアミド 10 ml 溶液に4-フルオロベンゼンスルホンクロリド 0.84 g (4.32ミリモル)と1,8-ジアザビクロ[5.4.0]-7-ウンデセン 1.3 ml (8.64ミリモル)を加え4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄した後硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して目的物 1.02 g (7.6%) を結晶として得た。

mp 209-210°C: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 2.96 (1H, dd, J = 6.6 Hz, 14.0 Hz), 3.20 (1H, dd, J = 5.6 Hz, 14.6 Hz), 5.05-5.18 (1H, m), 5.62 (1H, br d, J = 6.4 Hz), 7.00 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.04-7.20 (4H, m), 7.45 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.65-7.72 (2H, m), 7.77-7.84 (2H, m); IR (KBr) 3229, 1676, 1595 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 56.29; H, 3.44; N, 2.98. Found: C, 56.15; H, 3.46; N, 3.26.

2) 4-フルオロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンゼンスルホンアミド 4-フルオロ-N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エチル]ベンゼンスルホンアミド 0.5 g (1.07ミリモル)のメタノール 5 ml 溶液に氷浴下で水素化ホウ素ナトリウム 4.5 mg (1.19ミリモル)を加え1時間攪拌した。反応溶液に1 N塩酸を加えた後室温で10分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄した後硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン = 1/2) により精製して目的物 0.45 g (8.9%、異性体の1/3混合物) を結晶として得た。

mp 141-161°C: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 2.30 (3/4H, d, J = 3.4 Hz), 2.52-2.79 (6/4H, m), 3.13 (3/4H, dd, J = 7.0 Hz, 14.0 Hz), 3.59 (1H, ddd, J = 3.6 Hz, 7.4 Hz, 15.8 Hz), 4.75-4.83 (7/4H, m), 5.08-5.13 (1/4H, m), 6.83-7.00 (4H, m), 7.04-7.22 (4H, m), 7.29-7.49 (4H, m); IR (KBr) 3482, 3293 cm<sup>-1</sup>

## 【0156】実施例24

1. 1-ジメチルエチル (1 RS, 2 RS) -2-(4-フ

ルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチルカルバメート 1) 4'-フルオロアセトフェノン (57.8 g, 0.307 mol) とエタノール (1 ml) の炭酸ジエチル (300 ml) 溶液に水素化ナトリウム (24.5 g, 60% 油性, 0.63 mol) を少しずつ加えた。徐々に発熱するので、氷冷し、その後室温で2時間攪拌した。反応液に6規定塩酸を加えクエンシし、水 (300 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5:0:1-5:1) で精製し、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (7.1 g, 2 g, 89%) を得た。

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ : 1744, 1696, 1431, 1325, 1202, 1132, 1069, 1017, 853.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.28 (3H  $\times$  0.62, t, J = 7.8 Hz), 1.37 (3H  $\times$  0.38, t, J = 7.8 Hz), 4.04 (2H  $\times$  0.62, s), 4.25 (2H  $\times$  0.62, q, J = 7.8 Hz), 4.31 (2H  $\times$  0.38, q, J = 7.8 Hz), 5.75 (1H  $\times$  0.38, s), 7.28 (1H  $\times$  0.62, s), 7.70 (2H  $\times$  0.38, d, J = 8.0 Hz), 7.78 (2H  $\times$  0.62, d, J = 8.0 Hz), 7.90 (2H  $\times$  0.38, d, J = 8.0 Hz), 8.08 (2H  $\times$  0.62, d, J = 8.0 Hz).

2) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (34.7 g, 115.5 mmol) のアセトニトリル (300 ml) 溶液に4-トリフルオロメチルベンジルブromid (27.6 g, 115.5 mmol) および炭酸カリウム (31.9 g, 231 mmol) を加え、室温にて4時間攪拌した。反応液を水 (1 L) で希釈し、酢酸エチル (500 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物にヘキサンを加え、析出した結晶をヘキサンで洗浄して、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (31 g, 76%) を得た。

mp 56-57°C

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ : 1738, 1688, 1618, 1599, 1508.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{O}_5$ : C, 61.96%; H, 4.38.

Found: C, 61.90%; H, 4.43.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.16 (3H, t, J = 6.8 Hz), 3.38 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.14 (2H, q, J = 6.8 Hz), 4.58 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.04-7.20 (2H, m), 7.35 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.92-8.08 (2H, m).

3) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (6 g, 16.3 mmol) のメタノール (100 ml) 溶液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリ

ウム (640 mg, 16.9 mmol) を加え、20分攪拌した。反応液を1規定塩酸 (50 ml) に注ぎ、酢酸エチル (100 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、(2RS, 3SR)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (5.1 g, 84%) を無色油状物として得た。

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ : 1728, 1607, 1510.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{O}_5$ : C, 61.62%; H, 4.90.

Found: C, 61.52%; H, 4.88.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.99 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.70-3.10 (3H, m), 3.13 (1H, d, J = 6.2 Hz), 3.99 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.76-4.86 (1H, m), 6.98-7.16 (2H, m), 7.20-7.40 (4H, m), 7.52 (2H, d, J = 8.0 Hz).

4) (2RS, 3SR)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (4.85 g, 13.1 mmol) のメタノール (200 ml) 溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.3 ml, 13.1 mmol) を加え、室温で6時間攪拌した。反応液を減圧留去後、1規定塩酸 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(2RS, 3SR)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (3.8 g, 84%) を得た。

mp 136-139°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$ : 2.75 (1H, d, J = 5.8 Hz, 13.4 Hz), 2.95 (1H, dd, J = 9.2 Hz, 13.2 Hz), 3.08 (2H, d, J = 8.0 Hz), 4.82 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.34 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.8 Hz); IR (KBr) 3351, 3500-2400, 1713  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{O}_5$ : C, 59.65%; H, 4.12%; Found: C, 59.52%; H, 4.17.

5) (2RS, 3SR)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (3.75 g, 11.0 mmol) のテトラヒドロフラン (70 ml) 溶液にジフェニルホスホリルアジド (2.6 ml, 12.1 mmol) およびトリエチルアミン (2.30 ml, 16.4 mmol) を加えて3時間加熱還流した。反応液を水 (300 ml) で希釈し、酢酸エチル (200 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エ

チル=2:1-1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(4RS, 5RS)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(3.28g, 8.8%)を得た。

mp 83-84°C

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ : 1755, 1609, 1514, 1420, 1387.

Anal. Calcd for  $C_{17}H_{13}F_4NO_3$ : C, 60.18; H, 3.86; N, 4.13

Found: C, 60.08; H, 3.56; N, 4.10.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.90-3.16 (2H, m), 3.95 (1H, dd, J = 12.8, 6.2 Hz), 5.19 (1H, d, J = 6.2 Hz), 5.73 (1H, brs), 7.00-7.12 (2H, m), 7.12-7.40 (4H, m), 7.60 (2H, d, J = 8.0 Hz).

6) (4RS, 5RS)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(3.19g, 9.41ミリモル)のアセトニトリル(30ml)溶液に二炭酸ジ-*n*-ブチル(2.46g, 11.29ミリモル)および4-ジメチルアミノピリジン(114mg, 0.94ミリモル)を加えて室温で1時間攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml  $\times$  2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧除去し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(4RS, 5RS)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸1, 1-ジメチルエチル(3.84g, 9.3%)を得た。

mp 126-127°C

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ : 1817, 1724, 1514, 1325.

Anal. Calcd for  $C_{22}H_{21}F_4NO_5$ : C, 60.14; H, 4.82; N, 3.19

Found: C, 60.05; H, 5.12; N, 3.11.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.58 (9H, s), 3.01 (1H, dd, J = 13.2, 9.8 Hz), 3.51 (1H, dd, J = 13.2, 3.6 Hz), 4.26-4.38 (1H, m), 5.13 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.80-7.04 (4H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.65 (2H, d, J = 8.0 Hz).

7) (4RS, 5RS)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸1, 1-ジメチルエチル(3.7g, 8.42ミリモル)のメタノール(20ml)溶液に水酸化ナトリウム(0.40g, 10.10ミリモル)のメタノール(20ml)溶液を氷冷下、徐々に加えた。反応液を1時間攪拌後、1規定塩酸(15ml)および水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml  $\times$  2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧除去し、残留物をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(2.24g, 6.4%)を得た。

mp 95-96°C

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ : 1688, 1510.

Anal. Calcd for  $C_{21}H_{19}F_4NO_3$ : C, 61.01; H, 5.61; N, 3.39

Found: C, 60.92; H, 5.55; N, 3.28.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.31 (9H, s), 2.80-3.10 (3H, m), 3.80-4.02 (1H, m), 4.62-4.80 (2H, m), 6.96-7.10 (2H, m), 7.22-7.40 (4H, m), 7.55 (2H, d, J = 8.2 Hz).

【0157】実施例25

2-(エチルオキシ)-N-(1RS, 2RS)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフトレンカルボキサミド  
1) 1-(4-フルオロフェニル)-1-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(600mg, 1.73ミリモル)と2-エチルオキシ-1-ナフトレンカルボン酸(411mg, 1.90ミリモル)のN, N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩(496mg, 2.59ミリモル)と1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(396mg, 2.59ミリモル)と1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(0.28ml, 1.90ミリモル)を加えて終夜攪拌した。反応液に1規定塩酸水溶液(10ml)と水(100ml)を加え、酢酸エチル(50ml  $\times$  2)で抽出した。抽出液を1規定水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧除去し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、2-(エチルオキシ)-N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフトレンカルボキサミド(670mg, 7.6%)を得た。

mp 188-189°C

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ : 1688, 1634, 1597, 1508, 1325.

Anal. Calcd for  $C_{29}H_{29}F_4NO_5$ : C, 68.36; H, 4.55; N, 2.75

Found: C, 68.25; H, 4.58; N, 2.76.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.24 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.20 (1H, dd, J = 14.0, 6.4 Hz), 3.46 (1H, dd, J = 14.0, 6.4 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.23 (1H, q, J = 6.6 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.10-7.56 (9H, m), 7.60-7.80 (2H, m), 7.85 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.48-8.18 (2H, m).

2) 2-(エチルオキシ)-N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル



ル) フェニル) メチル) エチル) -1-ナフタレンカルボキサミド (400 mg, 0.79 ミリモル) のメタノール (30 ml) 溶液に塩化マンガン (11) (198 mg, 1.57 ミリモル) を加え、室温で30分攪拌した。反応液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (30 mg, 0.79 ミリモル) を加え、1時間攪拌した。反応液を1規定塩酸 (30 ml) に注ぎ、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1-1:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (227 mg, 5.7%) を得た。

mp 186-187°C

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1639, 1512, 1242, 1165.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{NO}_2$ : C, 68.09; H, 4.93; N, 2.74

Found: C, 68.04; H, 4.79; N, 2.85.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.37 (3H, t, 6.8 Hz), 2.84-3.28 (2H, m), 3.34 (1H, d, J = 3.8 Hz), 4.08-4.26 (2H, m), 4.60-4.84 (2H, m), 6.15 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.96-7.16 (3H, m), 7.20-7.50 (7H, m), 7.58 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.76 (2H, dd, J = 18.2, 9.2 Hz).

#### 【0158】実施例26

N-((1RS, 2RS)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 1-ジメチルエチル (1RS, 2RS)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチルカルバメート (2.1 g, 5.08 ミリモル) のエタノール (25 ml) 溶液に20%塩化水素エタノール溶液 (25 ml) を加えて1時間加熱還流した。反応液を減圧留去し、残留物をジエチルエーテルで洗浄して、(1RS, 2RS)-1-(4-(フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (1.7 g, 9.6%) を得た。

mp 166-167°C

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1605, 1514, 1497.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClF}_4\text{NO}$ : C, 54.11; H, 4.71; N, 3.94

Found: C, 54.10; H, 4.62; N, 3.83.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.98 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.60-3.78 (1H, m), 4.63 (1H, d, J = 6.2 Hz), 7.04-7.16 (2H, m), 7.36-7.50 (4H, m), 7.61 (2H, d, J = 8.4 Hz).

2) (1RS, 2RS)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg,

0.43 ミリモル) の酢酸エチル (5 ml) 溶液に1-ナフトイルクロリド (97 mg, 0.64 ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1-1:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (145 mg, 7.2%) を得た。

mp 134-135°C

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1634, 1510.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{NO}_2$ : C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00

Found: C, 69.08; H, 4.80; N, 3.01.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.18-3.30 (3H, m), 4.54-4.72 (1H, m), 4.92 (1H, brs), 6.20 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.96-7.14 (2H, m), 7.16-7.70 (11H, m), 7.78-7.90 (2H, m).

#### 【0159】実施例27

N-((1RS, 2RS)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

(1RS, 2RS)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.43 ミリモル) の酢酸エチル (5 ml) 溶液に4-トリフルオロベンゾイルクロリド (96 mg, 0.64 ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (129 mg, 6.2%) を得た。

mp 162-163°C

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1653, 1508, 1329.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{NO}_2$ : C, 59.39; H, 3.74; N, 2.89

Found: C, 59.20; H, 4.01; N, 2.91.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.18-3.30 (3H, m), 4.54-4.72 (1H, m), 4.92 (1H, brs), 6.20 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.96-7.14 (2H, m), 7.16-7.70 (11H, m), 7.78-7.90 (2H, m).

#### 【0160】実施例28

1-ジメチルエチル (1RS, 2RS)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチルカルバメート

1) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(20.8g, 56.5ミリモルのメタノール(500ml)溶液に塩化マンガン(11)(14.2g, 113ミリモル)を加え、室温で30分攪拌した。反応液に氷浴下、水素化ホウ素ナトリウム(4.28g, 113ミリモル)を加え、20分攪拌した。反応液を1規定塩酸(300ml)に注ぎ、酢酸エチル(500ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(11.1g, 53%)を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1726, 1618, 1607, 1510.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{O}_5$ : C, 61.62; H, 4.90  
Found: C, 61.62; H, 5.06.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.91 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.88-3.10 (4H, m), 3.88 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.98-5.06 (1H, m), 6.96-7.12 (2H, m), 7.20 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.30-7.44 (2H, m), 7.49 (2H, d, J = 8.0 Hz), 2) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(11.0g, 29.7ミリモルのメタノール(90ml)溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(59.6ml, 59.6ミリモル)を加え、室温で6時間攪拌した。反応液を減圧留去後、1規定塩酸(100ml)で希釈し、酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸(8.6g, 85%)を得た。

mp 111-112°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1713, 1607, 1512.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{F}_4$ : C, 59.65; H, 4.12  
Found: C, 59.65; H, 4.07.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.08 (1H, s), 2.94-3.20 (3H, m), 5.04-5.10 (1H, m), 6.98-7.12 (2H, m), 7.18 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.30-7.42 (2H, m), 7.48 (2H, d, J = 8.0 Hz).

3) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸(4.30g, 12.6ミリモルのテトラヒドロフラン(80ml)溶液にジフェニルホスホリアルジド(3.0ml, 13.

8ミリモル)およびトリエチルアミン(2.63ml, 18.8ミリモル)を加えて4時間加熱還流した。反応液を水(300ml)で希釈し、酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1-1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン(3.55g, 83%)を得た。

mp 154-155°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1755, 1611, 1514, 1235.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{NO}_5$ : C, 60.18; H, 3.86; N, 4.13  
Found: C, 60.20; H, 3.80; N, 4.21.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.20-2.44 (2H, m), 4.26 (1H, q, J = 8.0 Hz), 5.25 (1H, brs), 5.79 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.06-7.20 (4H, m), 7.28-7.40 (2H, m), 7.54 (2H, d, J = 8.0 Hz).

4) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン(3.50g, 10.32ミリモル)のアセトニトリル(30ml)溶液に二炭酸ジメチル(2.70g, 12.39ミリモル)および4-ジメチルアミノピリジン(126mg, 1.03ミリモル)を加えて室温で1時間攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-3-カルボン酸1,1-ジメチルエチル(4.09g, 90%)を得た。

mp 155-156°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1821, 1724, 1514, 1360.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_6$ : C, 60.14; H, 4.82; N, 3.19  
Found: C, 60.16; H, 4.84; N, 3.25.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48 (9H, s), 2.61 (1H, dd, J = 14.2, 8.4 Hz), 2.91 (1H, dd, J = 14.2, 5.2 Hz), 4.80 (1H, dd, J = 8.4, 7.0 Hz), 5.68 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.82 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.92-7.06 (2H, m), 7.10-7.24 (2H, m), 7.36 (2H, d, J = 8.0 Hz).

5) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-3-カルボン酸1,1-ジメチルエチル(4.0g, 9.99ミリモル)のメタノール(22ml)溶液に水酸化ナトリウム

(0.44g, 10.92ミリモル)のメタノール(2ml)溶液を氷浴下、徐々に加えた。反応液を3時間攪拌後、1規定塩酸(12ml)および水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(2.90g, 77%)を得た。

mp 158–159°C

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3358, 1682, 1532, 1514.

Anal. Calcd for  $C_{21}H_{23}F_4NO_3$ : C, 61.01; H, 5.61; N, 3.39.

Found: C, 60.95; H, 5.59; N, 3.20.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.32 (9H, s), 2.60-2.90 (2H, m), 3.11 (1H, brs), 4.00-4.20 (1H, m), 4.58 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.92 (1H, s), 7.02-7.14 (2H, m), 7.22 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.32-7.44 (2H, m), 7.51 (2H, d, J = 8.0 Hz).

【0161】实施例29

N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル)  
-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジ  
ル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[*a*]シ  
クロヘプテン-1-カルボキサミド  
1) 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[*a*]シクロヘ  
プテン-1-イルメタノール tert-ブチル[6, 7-ジヒ  
ドロ-5H-ベンゾ[*a*]シクロヘプテン-1-イルメチ  
ル]ジメチルラン (Tetrahedron, 53,  
15969-15982 (1990) 参照) 1. 079 g  
(3. 740 リモル) のテトラヒドロフラン30 ml  
1) 溶液に、テトラフルアンモニウムフルオリドの  
0.04モルテトラヒドロラン溶液3. 74 ml (3. 74ミ  
リモル) を加え、室温で15分攪拌した。反応液を濾過  
後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマト  
グラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=6、1/1  
-1)、目的物を得た。無色液体 収量0. 573 g  
収率8. 8%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.99-2.25 (4H, m), 2.71 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.73 (2H, s), 6.18 (1H, td, J = 5.5 Hz, 11.6 Hz), 6.73 (1H, d, J = 11.6 Hz), 7.11-7.25 (3H, m); IR (neat) 3330, 2930, 1449, 1067, 1020, 995, 772cm<sup>-1</sup>

2) 6.7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[*a*]シクロヘプテン-1-カルボン酸  
6.7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[*a*]シクロヘプテン-1-イلمタノール31, 41g (180.3ミリモル)のアセトニラ00ml溶液に、水冷下、無水クロム酸36.1g (361ミリモル)と硫酸30mlを水1200mlに溶解した溶液をゆっくりと滴下し、滴下終了後、室温で1時間増粘した。反応液を再び氷浴した後、

イソプロパノール60mlを加え、そのまま0.5時間攪拌した。反応液のアセトンで減圧留去した後、酢酸エチルに希釈し、水で3回洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を冷ジソプロピルエーテルより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収率19.78% 収率58%

mp 146–147°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  2.08–2.16 (4H, m), 2.70 (2H, t,  $J$  = 6.4 Hz), 6.24 (1H, td,  $J$  = 6.4 Hz, 11.1 Hz), 7.14 (1H, d,  $J$  = 11.4 Hz), 7.2–7.3 (1H, t,  $J$  = 7.3 Hz), 7.39 (1H, d,  $J$  = 7.2 Hz), 7.92 (1H, dd,  $J$  = 1.5 Hz, 7.7 Hz); IR (KBr) 3065–2530, 1686, 1451, 1414, 1300, 1277, 926, 779  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ : C, 75.85; H, 6.47. Found: C, 75.88; H, 6.35.

3) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフロメチル)フェニル)プロパン-1-オール  
(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-(トリフロメチル)ベンジル)-1, 3-オキサザリジネ-2-アン18. 75g (55. 26ミリモル)と水酸化ナトリウム8. 84g (221ミリモル)をエタノール100ml+水10ml中、5時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲル(APSタイプ)カラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=1/1—酢酸エチル)、ジエチルエーテル—ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量16. 38g 収率95%

mp 87–88°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  1.60 (2H, br s), 2.43 (1H, dd,  $J = 10.2$ , 13.6 Hz), 2.87 (1H, dd,  $J = 3.1$  Hz, 13.7 Hz), 3.29 (1H, ddd  $J = 3.3$  Hz, 5.2 Hz, 10.3 Hz), 4.66 (1H, d,  $J = 5.0$  Hz), 7.0 (2H, t,  $J = 8.3$  Hz), 7.27 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.38 (2H, dd,  $J = 5.4$  Hz, 8.4 Hz), 7.55 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz); IR (neat) 3360–2865, 1508, 1325, 1225, 1163, 1121, 1067, 826  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{NO}$ : C, 61.34%; H, 4.83%; N, 4.47%. Found: C, 61.32%; H, 4.62%; N, 4.48%.

4) N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[*a*]シクロペンテン-1-カルボキサミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.157 g (0.501ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[*a*]シクロペンテン-1-カルボン酸 94 mg (0.503ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリazol-9-イル水和物 77 mg (0.503ミリモル)をエタノール10 ml中に溶解しな

から1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩9.6mg (0.50ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.134g 収率5.5%

mp 197-198°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ - $\text{DMSO}-d_6$ , 200MHz)  $\delta$  1.91-2.04 (2H, m), 2.17-2.27 (2H, m), 2.65-2.70 (2H, m), 2.83-3.00 (2H, m), 4.62-4.76 (1H, m), 4.97 (1H, t, J = 4.0 Hz), 5.04 (1H, d, J = 3.8 Hz), 5.84 (1H, td, J = 5.1Hz, 12.2 Hz), 6.11 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.81 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 1.9 Hz, 7.3 Hz), 7.01-7.14 (4H, m), 7.31 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.47-7.54 (4H, m); IR (KBr) 3279, 2940, 1640, 1534, 1514, 1325, 1229, 1163, 1121, 1069, 831  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{F}_8\text{N}_2$ : C, 69.56; H, 5.21; N, 2.90. Found: C, 69.41; H, 5.15; N, 2.91.

#### 【0162】実施例30

4-フルオロ-N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル-1-ナフタレンカルボキサミド  
1) 1, 1-ジメチルエチル(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチルアルコール(2.58g, 6.24ミリモル)のエタノール(35ml)溶液に2.0%塩化水素エタノール溶液(35ml)を加えて30分間加熱還流した。反応液を減圧留去し、残留物をジエチルエーテルで洗浄して、(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(2.05g, 9.4%)を得た。

mp 173-174°C

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ : 3314, 3009, 1611, 1512, 1331.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClF}_4\text{NO}$ : C, 53.57; H, 4.78; N, 3.90

Found: C, 53.81; H, 4.81; N, 3.74.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.79 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.64-3.80 (1H, m), 5.03 (1H, s), 6.30 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.10-7.24 (2H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.38-7.50 (2H, m), 7.59 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.07 (2H, brs).

2) 4-フルオロ-1-ナフタレンカルボン酸(163mg, 0.86ミリモル)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に、オキサリルクロリド(0.15ml, 1.72ミリモル)およびN, N-ジメチルホルムアミド

(0.01ml)を加えて、室温で30分間攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル(5ml)溶液に(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(2.00mg, 0.57ミリモル)および飽和重曹水(5ml)を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を水(50ml)で希釈し、酢酸エチル(50ml $\times$ 2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(214mg, 7.7%)を得た。

mp 210-211°C

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ : 3275, 1642, 1626, 1601.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_8\text{N}_2$ : C, 66.80; H, 4.15; N, 2.89

Found: C, 66.79; H, 4.19; N, 2.82.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.80-3.16 (2H, m), 3.18 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.72-4.94 (1H, m), 5.08-5.16 (1H, m), 5.92 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.00-7.70 (13H, m), 8.09 (1H, d, J = 8.0 Hz).

#### 【0163】実施例31

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボキサミド

1) 4-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸メチル  
4-ニトロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸メチル (Chem. Abstr., 43, 202f (1949), Chem. Abstr., 43, 202b (1949) 参照), 1.816g (7.720ミリモル)のメタノール30ml溶液を10%パラジウム/炭素(50%含水)0.5gを触媒として、原料が消失するまで常温常圧下で水素添加した。触媒をろ過して除いた後、溶液を短いシリカゲルカラムクロマトグラフィーを通し、溶媒を減圧留去、目的物を得た。黄色結晶 収量1.574g 収率9.9%

酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して、淡黄色結晶を得た。  
mp 120-121°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  1.68-1.90 (4H, m), 2.44 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.10 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.81 (3H, s), 3.92 (2H, br s), 6.50 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3486, 3374, 2948, 2930, 2868, 1688, 1626, 1590, 1481, 1449, 1431, 1310, 1267, 1253, 1196, 1142, 75  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_2$ : C, 70.22; H, 7.37; N, 6.82. Found: C, 70.25; H, 7.33; N, 6.67.  
2) 4-フルオロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフ

## タレン-1-カルボン酸メチル

4-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸メチル, 2.10 g (5.895ミリモル), 濃硫酸2mlを水20ml中で攪拌しながら、氷冷下、亜硝酸ナトリウム0.49 g (7.07ミリモル)の水1ml溶液を滴下し、そのままの温度で10分間攪拌した。反応液を氷冷下、6.0%ヘキサフルオロリン酸水溶液1.48 ml (10.0ミリモル)を激しく攪拌しながら加え、そのまま0.5時間攪拌した。生じた沈殿をろ過し、水およびメタノール-ジエチルエーテル(1:4)で洗浄後、乾燥して、ジアゾニウム塩を白色粉末として得た。得られたジアゾニウム塩を流動パラフィン8ml中で、170°Cにて0.5時間加熱した。室温に冷却した後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=20/0-1-15/1)、目的物を得た。白色結晶 収量0.487 g 収率4.0% mp 44-45°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.72-1.83 (4 H, m), 2.74 (2H, br s), 3.08 (2H, br s), 3.86 (3H, s), 6.87 (1H, t, J = 8.6 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 6.0 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 2944, 1721, 1582, 1472, 1433, 1260, 1254, 1190, 1157, 1130, 1038, 770 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>FO<sub>2</sub>: C, 69.22; H, 6.29. Found: C, 69.39; H, 6.43.

## 3) 4-フルオロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸

4-フルオロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸メチル0.434 g (2.084ミリモル)のメタノール10ml-テトラヒドロフラン10ml溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液4.17 ml

(4.17ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1N塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.308 g 収率7.6% mp 172-173°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.74-1.82 (4H, m), 2.76 (2H, brs), 3.16 (2H, br s), 6.91 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 6.1 Hz, 8.5 Hz); IR (KBr) 3100-2600, 1686, 1588, 1429, 1304, 1273, 1250, 1188 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>FO<sub>2</sub>: C, 68.03; H, 5.71. Found: C, 68.10; H, 6.00.

4) 4-フルオロ-N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボキシミド

(1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ブ

ロパン-1-オール0.164 g (0.523ミリモル), 4-フルオロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸0.10 g (0.52ミリモル), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物80 mg (0.52ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩0.10 g (0.52ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.220 g 収率8.6% mp 241-242°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz) δ 1.53-1.75 (4H, m), 2.11-2.26 (1H, m), 2.30-2.48 (1H, m), 2.61-2.67 (2H, m), 2.78-3.02 (2H, m), 4.59-4.73 (1H, m), 4.95 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.10 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.69-6.87 (3H, m), 7.06 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.47-7.54 (4H, m); IR (KBr) 3272, 2942, 1642, 1514, 1327, 1229, 1165, 1121, 1069, 831 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>F<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 66.25; H, 4.94; N, 2.86. Found: C, 66.30; H, 5.18; N, 2.66.

## 【0164】実施例32

5-フルオロ-N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキシミド

1) 5-ニトロ-1-ナフトエ酸エチル

5-ニトロ-1-ナフトエ酸 (Chem. Pharm. Bull., 32, 3968-80 (1984) 参照)

5.995 g (27.60ミリモル), 濃硫酸2mlのエタノール100ml溶液を1日間加熱還流した。反応液を濃縮後、酢酸エチルで希釈、炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄した。得られた酢酸エチル溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、目的物を得た。黄色固体 収量6.212 g 収率9.2% エタノールより再結晶して、淡黄色粉末を得た。

mp 92-93°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.48 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.50 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 7.6 Hz, 8.8 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 7.2 Hz, 8.8 Hz), 8.20 (1H, dd, J = 1.1 Hz, 7.7 Hz), 8.29 (1H, dd, J = 1.1 Hz, 7.3 Hz), 8.66 (1H, td, J = 1.0 Hz, 8.8 Hz), 9.26 (1H, td, J = 1.0 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 1725, 1520, 1354, 1277, 1155, 793, 764 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 63.67; H, 4.52; N, 5.71. Found: C, 63.45; H, 4.47; N, 5.69.

2) 5-アミノ-1-ナフトエ酸エチル

5-ニトロ-1-ナフトエ酸エチル3.304 g (13.47ミリモル)のエタノール10ml-テトラヒドロ

ラン20m l 溶液を10%パラジウム/炭素(50%含水)0.5gを触媒として、原料が消失するまで常温常圧下で水素添加した。触媒を濾過して除いた後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=6/1-3/1)、目的物を得た。黄色液体 収量2.797g 収率97%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.45 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.16 (2H, br s), 4.47 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 0.8 Hz, 7.4 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 7.5 Hz, 8.5 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 7.2 Hz, 8.6 Hz), 8.05 (1H, td, J = 1.1 Hz, 8.5 Hz), 8.11 (1H, d, J = 1.2 Hz, 7.2 Hz), 8.28 (1H, td, J = 0.9 Hz, 8.6 Hz); IR (neat) 3378, 2980, 1705, 1634, 1582, 1464, 1260, 1213, 1107, 783 cm<sup>-1</sup>

3) 5-フルオロ-1-ナフトエチル

5-アミノ-1-ナフトエチル1.380g (6.41ミリモル)、過塩酸2m l を水15m l 中で撹拌しながら、氷冷下、亜硝酸ナトリウム0.53g (7.69ミリモル)の水1.5m l 溶液を滴下し、そのままの温度で10分間撹拌した。反応液に氷冷下、60%ヘキサフルオリン酸水溶液1.61m l (10.9ミリモル)を激しく撹拌しながら加え、そのまま0.5時間撹拌した。生じた沈殿をろ過し、水およびメタノール-ジエチルエーテル(1:4)で洗浄後、乾燥して、ジアズニウム塩を褐色粉末として得た。得られたジアズニウム塩を流動パラフィン8m l 中で、170℃にて0.5時間加熱した。室温に冷却した後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1)、5-フルオロ-1-ナフトエチルと流動パラフィンの混合物を無色液体として得た。得られた液体のエタノール30m l-テトラヒドロフラン30m l 溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液8m l (8ミリモル)を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄した。得られた水溶液を1N塩酸で酸性にして、生じた結晶をろ過し、水とヘキサンで洗浄して、目的物を得た。白色結晶 収量0.409g 収率34%

mp 214-216°C; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 7.44 (1H, dd, J = 7.8 Hz, 10.4Hz), 7.60-7.75 (2H, m), 8.25 (1H, d, J = 7.0 Hz), 8.32 (1H, d, J = 8.8Hz), 8.70 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3100-2500, 1678, 1599, 1302, 1246, 1117, 887, 781 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>F<sub>2</sub>: C, 69.47; H, 3.71. Found: C, 69.24; H, 3.45.

4) 5-フルオロ-N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフ

ルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキシミド

(1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.163g (0.520ミリモル)、5-フルオロ-1-ナフトエチル0.10g (0.52ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物80mg (0.52ミリモル)をアセトニトリル10m l 中で撹拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩0.10g (0.52ミリモル)を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通して、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.216g 収率86%

mp 222-224°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz) δ 2.93 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.0 Hz), 3.19 (1H, dd, J = 3.5 Hz, 14.5 Hz), 4.65-4.80 (1H, m), 4.91 (1H, t, J = 4.8 Hz), 5.44 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.02-7.29 (6H, m), 7.38-7.59 (7H, m), 7.90 (1H, d, J = 9.4 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3283, 1642, 1537, 1514, 1327, 1248, 1227, 1163, 1121, 1069, 831, 783 cm<sup>-1</sup>;

Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>20</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>: C, 66.80; H, 4.15; N, 2.89. Found: C, 66.65; H, 4.21; N, 2.68.

【0165】実施例33

N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボキシミド

(1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.168g (0.536ミリモル)、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸(Tetrahedron, 53, 15969-15982 (1990) 94mg (0.54ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物82mg (0.54ミリモル)をアセトニトリル10m l 中で撹拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩0.10g (0.54ミリモル)を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通して、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.161g 収率64%

mp 219-221°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz) δ 1.50-1.73 (4H, m), 2.05-2.35 (2H, m), 2.70 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.88 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.4Hz), 3.

06 (1H, dd, J = 3.8 Hz, 14.0 Hz), 4.55-4.70 (1H, m), 4.87 (1H, t, J = 4.4 Hz), 5.33 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.74 (1H, dd, J = 2.8 Hz, 5.6 Hz), 6.95-7.09 (4H, m), 7.28-7.37 (3H, m), 7.47-7.54 (4H, m); IR (KBr) 3330, 1624, 1534, 1329, 1159, 1123, 1069, 831  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{NO}_2$ : C, 68.78; H, 5.34; N, 2.97. Found: C, 68.62; H, 5.38; N, 2.90.

#### [0166] 実施例34

4-クロロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

##### 1) 4-アミノ-1-ナフトエ酸・塩酸塩

4-アミノ-1-ナフトエカルボニトリル9.948g (59.14ミリモル)と水酸化カリウム25gを水150ml中で1日間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、水150mlに希釈し、不溶物をろ別した。ろ液を濃塩酸で酸性にし、生じた沈殿をろ過して集め、エタノールと水で洗浄して、目的物を得た。褐色粉末 収量4.67g 収率35%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 200MHz)  $\delta$  6.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.40-7.48 (1H, m), 7.52-7.61 (1H, m), 8.06 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.16 (1H, d, J = 7.6 Hz), 9.10 (1H, d, J = 7.8 Hz); IR (KBr) 2838, 1686, 1503, 1260, 1204, 1094, 766  $\text{cm}^{-1}$

##### 2) 4-クロロ-1-ナフトエ酸メチル

4-アミノ-1-ナフトエ酸・塩酸塩2.330g (10.42ミリモル)を濃塩酸20ml中で攪拌しながら、氷冷下、亜硝酸ナトリウム0.72g (10.4ミリモル)の水2ml溶液を滴下し、そのままの温度で0.5時間攪拌した。反応液に氷冷下、塩化第一銅0.57g (5.73ミリモル)の濃塩酸4ml溶液および濃塩酸50mlを加え、10°Cで4時間攪拌した。室温に冷却した後、生じた沈殿をろ過して集め、水で洗浄した。得られた沈殿を、10%塩化水素のメタノール溶液40ml中で70°Cで一晩攪拌した。反応液の溶解を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=9/1)、目的物を得た。黄色液体 収量0.299g 収率13%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  4.00 (3H, s), 7.58-7.73 (3H, m), 8.09 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.32-8.38 (1H, m), 8.92-9.01 (1H, m); IR (neat) 1717, 1508, 1275, 1246, 1194, 1140, 1024, 787, 766  $\text{cm}^{-1}$

##### 3) 4-クロロ-1-ナフトエ酸

4-クロロ-1-ナフトエ酸メチル0.299g (1.355ミリモル)のメタノール10ml-テトラヒドロフラン5ml溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液2.71ml (2.71ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1N塩酸で反応液を酸

性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶液を減圧留去した。残留物をジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。淡褐色結晶 収量0.234g 収率84%

mp 215-217°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 200MHz)  $\delta$  7.74-7.85 (3H, m), 8.12 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.27-8.35 (1H, m), 8.91-9.00 (1H, m); IR (KBr) 3100-2500, 1690, 1510, 1283, 1252, 785, 762  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{ClO}_2$ : C, 62.85; H, 3.55. Found: C, 62.99; H, 3.31.

##### 4) 4-クロロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.155g (0.495ミリモル)、4-クロロ-1-ナフトエ酸0.10g (0.49ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物76mg (0.49ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩95mg (0.49ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通して後、溶液を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.173g 収率70% mp 222-223°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ - $\text{DMSO}-d_6$ , 200MHz)  $\delta$  2.92 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 14.1 Hz), 3.07 (1H, dd, J = 3.1 Hz, 14.1 Hz), 4.70-4.85 (1H, m), 5.00 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.23 (1H, d, J = 3.8 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.13 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.27-7.62 (11H, m), 8.24 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3274, 1638, 1537, 1514, 1327, 1163, 1125, 1069, 833  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{ClF}_4\text{NO}_2$ : C, 64.61; H, 4.02; N, 2.79. Found: C, 64.26; H, 3.88; N, 2.59.

#### [0167] 実施例35

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド  
1) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロパン-1-オール・塩酸塩  
N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]カルバミン酸エーtert-ブチル2.58g (6.24ミリモル)のエタノール35ml溶液に

20%塩化水素エタノール溶液35mlを加えて30分間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残留物をジエチルエーテルで洗浄して、目的物2.05g(94%)を結晶として得た。

mp 173-174°C; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz) δ 2.79 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.64-3.80 (1H, m), 5.03 (1H, s), 6.30 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.10-7.24 (2H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.38-7.50 (2H, m), 7.59 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.07 (2H, br s); IR (KBr) 3314.3009 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>3</sub>NO-0.5H<sub>2</sub>O: C, 53.57; H, 4.78; N, 3.90. Found: C, 53.81; H, 4.81; N, 3.74.

2) N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド (1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロパン-1-オール・塩酸塩780mg (1.89ミリモルの)酢酸エチル5ml溶液に1-ナフトイルクロリド0.43ml (2.84ミリモルの)と飽和重曹5mlを加えて30分間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/2) で精製した後、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、目的物354mg (40%)を結晶として得た。

mp 214-216°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 2.89 (1H, dd, J = 11.0 Hz, 14.0 Hz), 3.09 (1H, dd, J = 4.6 Hz, 13.6 Hz), 3.28 (1H, br s), 4.74-4.91 (1H, m), 5.12 (1H, br s), 5.94 (1H, br d, J = 9.4 Hz), 7.05-7.24 (2H, m), 7.30-7.66 (1H, m), 7.84 (2H, t, J = 9.3 Hz); IR (KBr) 3366, 3285, 1636 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00. Found: C, 69.17; H, 4.56; N, 2.88.

#### 【0168】実施例36

N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]-4-メチル-1-ナフタレンカルボキサミド (1RS, 2S) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450mg, 1.44ミリモルの)のアセトニトリル (30ml) 溶液に4-メチル-1-ナフタレンカルボン酸 (268mg, 1.44ミリモルの) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (413mg, 2.15ミリモルの) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (220mg, 1.44ミリモルの)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (10

0ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:アセトン=1:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (487mg, 70%)を得た。

mp 198-199°C

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1636, 1620, 1607.

Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 69.85; H, 4.81; N, 2.91

Found: C, 69.80; H, 4.92; N, 2.79.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.58 (3H, s), 2.66-3.06 (1H, m), 3.33 (1H, brs), 4.60-4.80 (1H, m), 4.98-5.06 (1H, m), 5.80 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.92-7.54 (12H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.2 Hz).

#### 【0169】実施例37

5-クロロ-N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

1) 5-クロロ-1-ナフトエ酸エチル

5-アミノ-1-ナフトエ酸エチル1.358g (6.309ミリモルの)濃塩酸10ml中で攪拌しながら、氷冷下、亜硝酸ナトリウム0.52g (7.57ミリモルの)の水1ml溶液を滴下し、そのままの温度で0.5時間攪拌した。反応液に氷冷下、塩化第一銅0.34g (3.47ミリモルの)の濃塩酸2ml溶液を加え、100°Cで0.5時間攪拌した。室温に冷却した後、反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル=15/1)、目的物を得た。無色液体 収量0.713g (収率4.8%) <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.47 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.48 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.47-7.66 (3H, m), 8.22 (1H, dd, J = 1.1 Hz, 7.3 Hz), 8.53 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.85 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (neat) 1717, 1262, 1196, 1142, 789 cm<sup>-1</sup>

2) 5-クロロ-1-ナフトエ酸

5-クロロ-1-ナフトエ酸エチル0.713g (3.038ミリモルの)メタノール20ml-テトラヒドロフラン10ml溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液4.56ml (4.56ミリモルの)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1N塩酸で反応液を酸性にした。生じた沈殿をろ過して集め、水とヘキサンで洗浄して、目的物を得た。白色結晶 収量0.547g 収率8.7%

mp 248-250°C; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz) δ 7.64 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.74-7.83 (2H, m), 8.23 (1H, d,



J = 6.6 Hz), 8.46 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.84 (1H, d, J = 8.8 Hz); IR (KBr) 3100-2590, 1678, 1302, 783  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClO}_4$ : C, 63.94; H, 3.41. Found: C, 63.96; H, 3.60.

3) ラウクロロ-N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] エチル] ナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル) -3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロパン-1-オール 0.163 g (0.520 ミリモル), 5-クロロ-1-ナフトエ酸 0.11 g (0.52 ミリモル), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 80 mg (0.52 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 0.10 g (0.52 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチルヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.223 g 収率 85%

mp 211-212°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ -DMSO- $d_6$ , 200MHz)  $\delta$  2.92 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.0 Hz), 3.14 (1H, dd, J = 2.7 Hz, 13.7 Hz), 4.68-4.83 (1H, m), 4.94 (1H, t, J = 4.5 Hz), 5.36 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.17-7.58 (11H, m), 7.75 (1H, d, J = 10.0 Hz), 8.27 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3277, 1636, 1537, 1514, 1327, 1229, 1169, 1121, 1069, 1020, 833, 785  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{ClF}_6\text{N}_5\text{O}_4$ : C, 64.61; H, 4.02; N, 2.79. Found: C, 64.7; H, 4.00; N, 2.58.

#### 【0170】実施例 38

N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] エチル] -4-ニトロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル) -3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロパン-1-オール 0.139 g (0.444 ミリモル), 4-ニトロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸 (Chem. Pharm. Bull. 1, 32, 3968-80 (1984) 参照) 98 mg (0.44 ミリモル), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 68 mg (0.44 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 85 mg (0.44 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを

通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチルヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.146 g 収率 64%

mp 207-209°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ -DMSO- $d_6$ , 200MHz)  $\delta$  1.51-1.75 (4H, m), 2.00-2.15 (1H, m), 2.28-2.43 (1H, m), 2.80-3.07 (4H, m), 4.62-4.76 (1H, m), 4.93 (1H, t, J = 4.2 Hz), 5.11 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.18 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.48-7.54 (5H, m); IR (KBr) 3275, 2944, 1644, 1526, 1331, 1159, 1127, 1069, 835  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_4$ : C, 62.79; H, 4.68; N, 5.42. Found: C, 62.53; H, 4.49; N, 5.30.

#### 【0171】実施例 39

6-フルオロ-N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] エチル] ナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル) -3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロパン-1-オール 0.234 g (0.747 ミリモル), 6-フルオロ-1-ナフトエ酸 (欧州特許 EPO 31547 A1 参照) 0.14 g (0.75 ミリモル), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.11 g (0.75 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 0.14 g (0.75 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチルヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.302 g 収率 83%

mp 223-224°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ -DMSO- $d_6$ , 200MHz)  $\delta$  2.85-3.08 (2H, m), 4.73-4.87 (1H, m), 5.04 (1H, s), 5.12 (1H, s), 7.05-7.16 (3H, m), 7.21-7.44 (6H, m), 7.50-7.58 (5H, m), 7.79 (1H, d, J = 8.2 Hz); IR (KBr) 3268, 1638, 1516, 1325, 1227, 1167, 1121, 1069, 864, 829  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{F}_9\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 66.56; H, 4.18; N, 2.87. Found: C, 66.38; H, 4.28; N, 3.11.

#### 【0172】実施例 40

N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] エチル] -5-ニトロナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル) -3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロパン-1-オール 0.166 g (0.530 ミリモル)

ル)、5-ニトロ-1-ナフトエ酸0.12g(0.53ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物81mg(0.53ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩0.10g(0.53ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチルヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.258g 収率95%

mp 211-214°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ -DMSO- $d_6$ , 200MHz)  $\delta$  2.85-3.13 (2H, m), 4.74-4.88 (1H, m), 5.00 (1H, t, J = 4.3 Hz), 5.19 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.10 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.34-7.42 (4H, m), 7.50-7.70 (7H, m), 8.15 (1H, dd, J = 1.1 Hz, 7.7 Hz), 8.49 (1H, d, J = 8.4 Hz), IR (KBr) 3287, 1690, 1526, 1329, 1115  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_4$ :  $\text{DNF}$ : C, 61.54; H, 4.65; N, 7.18. Found: C, 61.24; H, 4.62; N, 7.17.

【0173】実施例41

N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボキサミド

1) 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸  
3, 4-ジヒドロナフタレン-1, 1' (2H)-ジカルボン酸ジエチル (J. Org. Chem., 54, 2713-18 (1989) 参照) 5.129g (18.56ミリモル)、塩化ナトリウム2.17g (37.1ミリモル)、水1mlをジメチルスルホキシド10ml中で180°Cにて1.5日間加熱した。室温に冷却した後、水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1)、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸エチルの粗生成物を黄色液体として得た。得られた液体のメタノール20ml-1-テトラヒドロフラン10ml溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液30ml (30ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄した。得られた水溶液を1N塩酸で反応液を酸性にし、ジエチルエーテルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジエチルエーテルヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.350g 収率11%  
mp 80-82°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  1.67-2.27 (4H, m), 2.67-2.93 (2H, m), 3.85 (1H, t, J = 5.5 Hz), 7.08-7.26 (4H, m); IR (KBr) 3065-2500, 1692, 129

8, 1225, 951, 752  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_2$ : C, 74.98; H, 6.86. Found: C, 74.58; H, 7.05.

2) N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.295g(0.942ミリモル)、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸0.17g(0.94ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.14g(0.94ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩0.18g(0.94ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチルヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.359g 収率81%

mp 205-214°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ -DMSO- $d_6$ , 200MHz)  $\delta$  1.35-1.95 (4H, m), 2.59-2.87 (4H, m), 3.45 (1H, t, J = 6.1 Hz), 4.38-4.49 (1H, m), 4.73 (0.5H, t, J = 4.4 Hz), 4.82 (0.5H, t, J = 4.1 Hz), 5.28 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.32 (0.5H, d, J = 8.8 Hz), 6.40 (0.5H, d, J = 8.4 Hz), 6.56 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.91-7.23 (7H, m), 7.34-7.50 (4H, m); IR (KBr) 3279, 1647, 1514, 1329, 1167, 1113, 1069  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_4$ : C, 68.78; H, 5.34; N, 2.97. Found: C, 68.62; H, 5.24; N, 2.90.

【0174】実施例42

N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド  
1) 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸  
6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-イルメタノール (Tetrahedron, 53, 15969-15982 (1990) 参照) 1.232g (6.990ミリモル)のアセトン50ml溶液に、氷冷下、無水クロム酸2.10g (21.0ミリモル)と濃硝酸2mlを水9mlに溶解した溶液をゆっくりと滴下し、滴下終了後、室温で2時間攪拌した。反応液を再び氷冷した後、イソプロパノール5mlを加え、そのまま0.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水で3回洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をエタノール水より結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量

0.916 g 収率6.9%

mp 111-112°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.60-1.90 (6H, m), 2.88 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.17 (2H, t, J = 5.1 Hz), 7.14 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.28 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 7.7 Hz); IR (KBr) 3200-2500, 1690, 1437, 1408, 1283, 1273, 916, 758 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>: C, 75.76; H, 7.42. Found: C, 75.71; H, 7.21.

2) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.163 g (0.520ミリモル), 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキシ酸 9.9 mg (0.52ミリモル), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 8.0 mg (0.52ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩 0.10 g (0.52ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥。シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.156 g 収率 6.2%

mp 210-211°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz) δ 1.35-1.48 (2H, m), 1.51-1.61 (2H, m), 1.68 1.81 (2H, m), 2.39-2.47 (2H, m), 2.69-2.80 (2H, m), 2.85-3.02 (2H, m), 4.63-4.77 (1H, m), 4.86 (1H, d, J = 3.8 Hz), 4.98 (1H, t, J = 3.6 Hz), 6.67 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.76 (1H, dd, J = 1.4 Hz, 7.4 Hz), 6.94 7.11 (4H, m), 7.30 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.46-7.53 (4H, m); IR (KBr) 3335, 2922, 1622, 1532, 1508, 2327, 1171, 1127, 831 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>F<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 69.27; H, 5.61; N, 2.88. Found: C, 69.20; H, 5.62; N, 2.86.

#### 【0175】実施例43

4-プロモ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

1) 酢酸 (4-プロモ-1-ナフチル) メタノール 1-プロモ-4-メチルナフタレン 1.498 g (6.775ミリモル)、N-ブモスクシンイミド 1.21 g (6.78ミリモル)、2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル) 50 mg の四塩化炭素 50 ml 溶液を、0.5時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、白色沈殿を濾過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄し

た。集めた母液の溶媒を減圧留去して、1-プロモ-4-(プロモメチル)ナフタレンの粗生成物を淡黄色液体として得た。得られた液体をN, N-ジメチルホルムアミド 30 ml に溶かし、酢酸ナトリウム 1.1 g (13.6ミリモル) を加え、60°C で6時間攪拌した。室温に冷却した後、反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=20/1-6/1)、目的物を得た。黄色液体 収量 1.497 g 収率 7.9%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 2.11 (3H, s), 5.53 (2H, s), 7.40 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.58-7.69 (2H, m), 7.77 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.97-8.05 (1H, m), 8.28-8.36 (1H, m); IR (neat) 1740, 1381, 1366, 1225, 1024, 824, 758 cm<sup>-1</sup>

2) (4-プロモ-1-ナフチル) メタノール 酢酸 (4-プロモ-1-ナフチル) メタノール 1.497 g (5.363ミリモル)、水酸化ナトリウム 3.22 g (8.04ミリモル) をメタノール 50 ml + 水 30 ml + テトラヒドロフラン 30 ml 中で、室温にて30分間攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-2/1)、酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 1.177 g 収率 9.3%

mp 92-93°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.80 (1H, t, J = 5.9 Hz), 5.13 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.38 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.56-7.68 (2H, m), 7.76 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.07-8.15 (1H, m), 8.27-8.35 (1H, m); IR (KBr) 3214, 1375, 1258, 1073, 997, 822, 748 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>BrO<sub>2</sub>: C, 55.72; H, 3.83. Found: C, 55.86; H, 3.70.

3) 4-プロモ-1-ナフトエ酸 (4-プロモ-1-ナフチル) メタノール 1.329 g (6.027ミリモル) のアセトン 50 ml 溶液に、氷冷下、無水クロム酸 1.81 g (1.81ミリモル) と濃硫酸 2 ml を水 9 ml に溶解した溶液をゆっくりと滴下し、滴下終了後、室温で2時間攪拌した。反応液のアセトンを減圧下留去した後、酢酸エチルに希釈し、水で3回洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をエタノール-水より結晶化して、目的物を得た。淡褐色結晶 収量 1.272 g 収率 8.4%

mp 223-224°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz) δ 7.60-7.69 (2H, m), 7.83 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.28-8.36 (1H, m), 8.99-9.08 (1H, m); IR (KBr) 3100-2500, 1694, 1566, 1508, 1279,

1252, 1190, 903, 785, 762  $\text{cm}^{-1}$ : Anal. Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{BrO}_2$ : C, 52.62; H, 2.81. Found: C, 52.42; H, 2.87, 4. 4-プロモ-N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.209 g (0.667ミリモル)、4-プロモ-1-ナフトール 0.17 g (0.67ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.10 g (0.67ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で撹拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩 0.13 g (0.67ミリモル) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチルヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶

収量 0.309 g 収率 85%  
mp 229-231°C:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ -DMSO- $d_6$ , 200MHz)  $\delta$  2.84-3.11 (2H, m), 4.71-4.85 (1H, m), 5.00 (1H, t, J = 4.0 Hz), 5.24 (1H, d, J = 3.8 Hz), 7.04-7.13 (3H, m), 7.33-7.60 (10H, m), 7.69 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.20 (1H, d, J = 8.8 Hz); IR (KBr) 3262, 1638, 1537, 1514, 1329, 1163, 1125, 1069, 833, 754  $\text{cm}^{-1}$ : Anal. Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{BrF}_3\text{NO}_2$ : C, 59.36; H, 3.69; N, 2.56. Found: C, 59.31; H, 3.84; N, 2.72.

#### [0176] 実施例 4 4

2-シクロペンチル-N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]アセトアミド

(1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.156 g (0.498ミリモル)、シクロペンチル酢酸 64 mg (0.50ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 76 mg (0.50ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で撹拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩 95 mg (0.50ミリモル) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.185 g 収率 88%

mp 195-196°C:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ -DMSO- $d_6$ , 200MHz)  $\delta$  0.75-1.05 (2H, m), 1.25-1.65 (6H, m), 1.92-2.12 (3H, m), 2.77-2.81 (2H, m), 4.39-4.52 (1H, m), 4.65 (1H, d, J = 3.4 Hz), 4.93 (1H, t, J = 3.3 Hz), 6.10

(1H, br d, J = 8.4 Hz), 7.06 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.39-7.49 (4H, m); IR (KBr) 3301, 2949, 1645, 1539, 1514, 1327, 1163, 1125, 1069, 829  $\text{cm}^{-1}$ : Anal. Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{NO}_2$ : C, 65.24; H, 5.95; N, 3.31. Found: C, 65.08; H, 5.90; N, 3.41.

#### [0177] 実施例 4 5

3-シクロペンチル-N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]プロピオンアミド (1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.157 g (0.501ミリモル)、3-シクロペンチルプロピオン酸 71 mg (0.50ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 77 mg (0.50ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で撹拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩 96 mg (0.50ミリモル) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.180 g 収率 82%

mp 169-170°C:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  0.98 (2H, br s), 1.35-1.70 (9H, m), 2.07 (2H, dt, J = 2.6 Hz, 7.4 Hz), 2.76 (1H, dd, J = 10.4 Hz, 14.4 Hz), 2.90 (1H, dd, J = 4.4 Hz, 14.6 Hz), 3.61 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.36-4.50 (1H, m), 4.97 (1H, t, J = 3.5 Hz), 5.39 (1H, br d, J = 7.8 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.21 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.39 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.4 Hz), 7.51 (2H, t, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3303, 2951, 1645, 1537, 1514, 1327, 1163, 1123, 1069, 829  $\text{cm}^{-1}$ : Anal. Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{NO}_2$ : C, 65.89; H, 6.22; N, 3.20. Found: C, 65.61; H, 6.16; N, 3.32.

#### [0178] 実施例 4 6

N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-1-ベンゾチオフェン-3-カルボキサミド

(1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.173 g (0.552ミリモル)、1-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸 (Synth. Commun., 15, 711-713 (1984) 参照) 0.10 g (0.552ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 85 mg (0.552ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で撹拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド

ミド・塩酸塩 0.11 g (0.55 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通して後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジエチルエーテルヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.204 g 収率 7.8%

mp 188-189°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  2.88-3.08 (2H, m), 3.64 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.59-4.72 (1H, m), 5.13 (1H, t, J = 3.2 Hz), 6.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.09 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.31-7.60 (9H, m), 7.82-7.92 (2H, m); IR (KBr) 3333, 1622, 1537, 1510, 1331, 1159, 1123, 1069, 833, 766  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{NO}_2\text{S}$ : C, 63.42; H, 4.04; N, 2.96. Found: C, 63.50; H, 4.10; N, 2.90.

#### 【0179】実施例47

N-( (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-フェニル酢酸アミド 4-フェニル酢酸 (141 mg, 0.86 ミリモル) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、オキサリクロリド (0.15 ml, 1.72 ミリモル) および N,N-ジメチルホルムアミド (0.01 ml) を加えて、室温で30分間攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル (5 ml) 溶液に (1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (200 mg, 0.57 ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4: 1-1: 1) で精製し、酢酸エチルヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (179 mg, 6.8%) を得た。

mp 150-151°C

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1645, 1508.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{NO}_2$ : C, 67.96; H, 5.48; N, 3.05

Found: C, 67.91; H, 5.35; N, 2.98.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.70-1.90 (2H, m), 2.00-2.14 (2H, m), 2.51 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.70-2.94 (2H, m), 3.44 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.30-4.56 (1H, m), 4.92-5.00 (1H, m), 5.38 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.00-7.60 (13H, m).

#### 【0180】実施例48

N-( (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-3-フェニルプロピルアミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェ

ニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44 ミリモル) の酢酸エチル (20 ml) 溶液に3-フェニルプロピオニルクロリド (320 ml, 2.15 ミリモル) および飽和重曹水 (20 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチルヘキサンから再結晶させて表題化合物 (560 mg, 8.8%) を得た。

mp 144-145°C

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1636, 1541.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{NO}_2$ : C, 67.41; H, 5.20; N, 3.14

Found: C, 67.30; H, 5.21; N, 3.38.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.30-2.44 (2H, m), 2.58-2.94 (4H, m), 3.29 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.30-4.48 (1H, m), 4.76-4.86 (1H, m), 5.33 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.98-7.38 (11H, m), 7.46 (2H, d, J = 8.0 Hz).

#### 【0181】実施例49

N-( (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)エチル)-2-メチル-2-ブテンアミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.154 g (0.492 ミリモル), 4, 4-トリフルオロ-2-メチル-2-ブテン酸 76 mg (0.49 ミリモル), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 75 mg (0.49 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 94 mg (0.49 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通して後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジソプロピルエーテルヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.178 g 収率 8.1%

mp 182-183°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ - $\text{DMSO}-d_6$ , 200MHz)  $\delta$  2.04 (3H, s), 2.80-2.84 (2H, m), 4.41-4.54 (1H, m), 4.84 (1H, d, J = 3.2 Hz), 4.94 (1H, t, J = 3.3 Hz), 6.24-6.26 (1H, m), 7.06 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.20 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.42-7.49 (4H, m); IR (KBr) 3297, 1647, 1541, 1514, 1329, 1167, 1119, 1069, 831  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_2$ : C, 56.13; H, 4.04; N, 3.12. Found: C, 56.02; H, 4.04; N, 2.82.

#### 【0182】実施例50

2, 3-ジクロロ-N-( (1RS, 2SR)-2-(4-フ

化合物の高極性異性体 (61 mg, 31%) を得た。

mp 242-243°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1703, 1649, 1539, 1510.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ : C, 65.99; H, 4.52; N, 2.96

Found: C, 65.70; H, 4.41; N, 2.83.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.20-2.60 (2H, m), 2.70-3.00 (3H, m), 3.86-3.98 (1H, m), 4.40-4.62 (1H, m), 4.92-5.02 (1H, m), 6.46-6.60 (1H, m), 6.60-7.00 (1H, m), 7.00-7.20 (2H, m), 7.20-7.60 (8H, m), 7.70 (1H, d, J = 6.2 Hz).

また同時に、表題化合物の低極性異性体 (74 mg, 38%) を得た。

mp 237-238°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1715, 1651, 1549, 1513.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3$ : C, 66.24; H, 4.49; N, 2.97

Found: C, 66.19; H, 4.36; N, 2.90.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.64-2.92 (4H, m), 3.92-4.00 (1H, m), 4.36-4.52 (1H, m), 4.83 (1H, d, J = 4.6 Hz), 6.81 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.00-7.22 (5H, m), 7.38-7.58 (5H, m), 7.54 (1H, d, J = 7.0 Hz).

#### 【0186】実施例 54

4-シアノ-N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] エチル] ナフタレン-1-カルボキサミド

1) 4-(メトキシカルボニル)-1-ナフトエ酸ナフタレン-1, 4-ジカルボン酸 25.90 g (19.8 ミリモル) をテトラヒドロフラン 80 ml - N, N-ジメチルホルムアミド 50 ml 中で攪拌しながら、1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0]-7-ウンデセン 18.2 g (120 ミリモル) を室温で加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。反応液にヨードメタン 5.0 g (35.9 ミリモル) を室温で加え、そのまま一晩攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液に希釈し、酢酸エチルで洗浄した。得られた水溶液を濃塩酸で酸性とし、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1)、酢酸エチルへキサンより結晶化して、目的物を得た。淡褐色結晶 収量 6.309 g 収率 23%

mp 148-150°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ -DMSO- $d_6$ , 200MHz)  $\delta$  4.02 (3H, s), 7.59-7.68 (2H, m), 8.09 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.14 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.75-8.84 (1H, m), 8.88-8.96 (1H, m); IR (KBr) 3100-2635, 1723, 1701, 1291, 1281, 1256, 1206, 1152, 775  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{O}_4$ : C, 67.82; H, 4.38. Found: C, 67.82; H, 4.28.

2) 4-(アミノカルボニル)-1-ナフトエ酸メチル 4-(メトキシカルボニル)-1-ナフトエ酸 2.553 g (11.09 ミリモル) と N, N-ジメチルホルムアミド 2 滴のテトラヒドロフラン 40 ml 溶液に、塩化オキザリル 1.93 ml (22.2 ミリモル) を室温で滴下し、0.5 時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、酸クロリドの粗生成物を液体として得た。15% アセトニクス 1.52 g (22.2 ミリモル) と炭酸水素ナトリウム 1.86 g (22.2 ミリモル) をテトラヒドロフラン 40 ml 中で氷冷下攪拌しながら、上で得た液体をテトラヒドロフラン 40 ml に溶解したものを滴下し、氷冷下 0.5 時間、さらに室温で 0.5 時間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を、酢酸エチル-ジエチルエーテルへキサンより結晶化して、目的物を得た。淡褐色結晶 収量 2.418 g 収率 95%

mp 182-184°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  4.02 (3H, s), 6.64 (1H, br s), 7.21 (1H, br s), 7.56-7.71 (3H, m), 8.13 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.34-8.43 (1H, m), 8.83-8.91 (1H, m); IR (KBr) 3374, 3193, 1719, 1647, 1578, 1279, 1250, 1198, 1127, 783  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ : C, 68.11; H, 4.84; N, 6.11. Found: C, 67.77; H, 5.20; N, 5.79.

3) 4-シアノ-1-ナフトエ酸メチル 4-(アミノカルボニル)-1-ナフトエ酸メチル 7.56 g (7.660 ミリモル) と塩化オキザリル 0.68 ml (15.3 ミリモル) をトルエン 30 ml 中で 80°C にて 30 分間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 6/1)、酢酸エチルへキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 1.021 g 収率 63%

mp 109-110°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  4.05 (3H, s), 7.69-7.80 (2H, m), 7.94 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.15 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.28-8.36 (1H, m), 8.86-8.94 (1H, m); IR (KBr) 2332, 1717, 1298, 1256, 766  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$ : C, 73.92; H, 4.29; N, 6.63. Found: C, 73.93; H, 4.29; N, 6.65.

#### 4) 4-シアノ-1-ナフトエ酸

4-シアノナフトエ酸メチル 0.82 g (4.081 ミリモル) のメタノール 20 ml - テトラヒドロフラン 20 ml 溶液に 1 N 炭酸ナトリウム水溶液 8.16 ml (8.16 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃塩酸で希釈し、1 N 塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物

を酢酸エチルヘキサノールより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.730g 収率91%mp 23.7-23.8°C; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz) δ 7.77-7.91 (2H, m), 8.14-8.27 (2H, m), 8.83-8.92 (1H, m); IR (KBr) 3100-2550, 2226, 1698, 1516, 1285, 1264, 1204, 795, 770 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 73.09; H, 3.58; N, 7.10. Found: C, 72.96; H, 3.42; N, 7.07.

5) 4-シアノ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.155g (0.495ミリモル)、4-シアノ-1-ナフトエ酸 0.10g (0.49ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水溶液と物76mg (0.49ミリモル)をアセトニトリル10ml中で撹拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩94mg (0.49ミリモル)を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチルヘキサノールより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.204g 収率84%

mp 199-201°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz) δ 2.84-2.98 (1H, m), 3.18-3.28 (1H, m), 4.65 4.80 (1H, m), 4.85 (1H, t, J = 5.3 Hz), 5.53 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.09 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.17-7.26 (2H, m), 7.37-7.44 (3H, m), 7.52-7.58 (4H, m), 7.64-7.72 (1H, m), 7.86 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.13-8.22 (2H, m); IR (KBr) 3283, 2228, 1642, 1539, 1512, 1327, 1163, 1125, 1111, 1069, 839 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·0.1H<sub>2</sub>O: C, 68.04; H, 4.12; N, 5.67. Found: C, 67.86; H, 4.19; N, 5.55.

#### 【0187】実施例55

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチルベンズアミド(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(200mg, 0.57ミリモル)の酢酸エチル(5ml)溶液に4-フルオロベンゾイルクロリド(136mg, 0.86ミリモル)および飽和重曹水(5ml)を加えて室温で1時間撹拌した。反応液を水(50ml)で希釈し、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、酢酸エチルヘキサノールから再結晶させて、表題化合物(18

2mg, 7.3%)を得た。

mp 202-203°C

IR ν<sub>max</sub><sup>25°C</sup>: 3297, 1640, 1607, 1508.

Anal. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 63.45; H, 4.17; N, 3.22

Found: C, 63.30; H, 4.26; N, 3.28.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.80-3.06 (2H, m), 3.43 (1H, d, J = 3.8 Hz), 4.50-4.70 (1H, m), 5.04-5.14 (1H, m), 6.07 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.00-7.20 (4H, m), 7.20-7.36 (2H, m), 7.40-7.64 (6H, m).

#### 【0188】実施例56

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル-6-(メチルオキシ)-1-ナフタレンカルボキサミド

6-メトキシ-1-ナフタレンカルボン酸(129mg, 0.64ミリモル)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に、オキサリルクロリド(0.11ml, 1.28ミリモル)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.01ml)を加えて、室温で30分間撹拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル(5ml)溶液に(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(150mg, 0.43ミリモル)および飽和重曹水(5ml)を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水(50ml)で希釈し、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、酢酸エチルヘキサノールから再結晶させて、表題化合物(148mg, 6.9%)を得た。

mp 193-194°C

IR ν<sub>max</sub><sup>25°C</sup>: 1636, 1512.

Anal. Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·0.1H<sub>2</sub>O: C, 67.36; H, 4.68; N, 2.81

Found: C, 67.24; H, 4.71; N, 2.81.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.80-3.16 (2H, m), 3.37 (1H, br s), 3.91 (3H, s), 4.70-4.90 (1H, m), 5.09 (1H, br s), 5.95 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.98-7.18 (5H, m), 7.20-7.40 (3H, m), 7.40-7.60 (5H, m), 7.75 (1H, d, J = 8.0 Hz).

#### 【0189】実施例57

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル-4-キノリンカルボキサミド4-キノリンカルボン酸(111mg, 0.64ミリモル)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に、オキサリルクロリド(0.11ml, 1.72ミリモル)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.01ml)を加え

て、室温で30分間攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル(5ml)溶液に(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩塩(150mg, 0.433mmol)および飽和重曹水(5ml)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(50ml)で希釈し、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(63mg, 3.2%)を得た。

mp 227-228°C

IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1644, 1508, 1331.

Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O · 0.5H<sub>2</sub>O: C, 65.41; H, 4.43; N, 5.87

Found: C, 65.31; H, 4.68; N, 5.61.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.76-2.98 (1H, m), 3.00-3.16 (1H, m), 4.72-4.92 (1H, m), 5.05 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.60-6.80 (1H, m), 7.02-7.20 (3H, m), 7.22-7.60 (8H, m), 7.62-7.78 (1H, m), 8.05 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.82 (1H, brs).

【0190】実施例58

3-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

1) 3-ニトロ-1-ナフトエ酸エチル  
3-ニトロ-1-ナフトエ酸(J. Org. Chem., 54, 3596-602 (1989)参照) 3.020g (13.91mmol)、濃硫酸1mlのエタノール50ml溶液を1日間加熱還流した。反応液を濃縮後、酢酸エチルで希釈、炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄した。得られた酢酸エチル溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。黄色結晶 収量3.137g 収率9.2%  
mp 78-79°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.50 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.53 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.71 (1H, ddd, J = 1.0 Hz, 6.8 Hz, 8.2 Hz), 7.83 (1H, ddd, J = 1.3 Hz, 6.7 Hz, 8.8 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.92 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.96 (1H, d, J = 2.6 Hz), 9.03 (1H, d, J = 8.8 Hz); IR (KBr) 1717, 1603, 1526, 1453, 1339, 1281, 1240, 1190, 1155, 1140 1024, 795, 766 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 63.67; H, 4.52; N, 5.71. Found: C, 63.64; H, 4.44; N, 5.64.

2) 3-アミノ-1-ナフトエ酸エチル

3-ニトロ-1-ナフトエ酸エチル 3.71g (21.90mmol)のエタノール30ml溶液を10%パラ

ジウム/炭素(50%含水)0.5gを触媒として、原料が消失するまで常温常圧下で水素添加した。触媒を濾過して除いた後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=6/1-3/1)、目的物を得た。橙色液体 収量4.681g 収率9.9%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.45 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.89 (2H, br s), 4.46 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.15 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.30-7.45 (2H, m), 7.60-7.66 (2H, m), 8.70 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 8.2 Hz); IR (neat) 3465, 3374, 2980, 1705, 1626, 1236, 1202 cm<sup>-1</sup>

3) 3-フルオロ-1-ナフトエ酸

3-アミノ-1-ナフトエ酸エチル 2.318g (10.77mmol)、濃硫酸4mlを水30ml中で攪拌しながら、氷冷下、亜硝酸ナトリウム0.89g (12.9mmol)の水2ml溶液を滴下し、そのままの温度で10分間攪拌した。反応液を氷冷下、60%ヘキサフルオロリン酸水溶液2.70ml (18.3mmol)を激しく攪拌しながら加え、そのまま0.5時間攪拌した。生じた沈殿をろ過し、水およびメタノール-ジエチルエーテル(1:4)で洗浄後、乾燥して、ジシアニウム塩を褐色粉末として得た。得られたジシアニウム塩を流動パラフィン8ml中で、170°Cにて0.5時間加熱した。室温に冷却した後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1)、3-フルオロ-1-ナフトエ酸エチルと流動パラフィンの混合物を淡黄色液体として得た。得られた液体のエタノール30ml-テトラヒドロフラン40ml溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液10ml (10mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈、希硫酸で酸性にし、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。淡黄色結晶 収量0.629g 収率3.1%  
mp 185-187°C; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz) δ 7.58-7.66 (2H, m), 7.94-8.03 (3H, m), 8.82-8.88 (1H, m); IR (KBr) 3150-2550, 1696, 1682, 1296, 1252, 1221, 750 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>FO<sub>2</sub>: C, 69.47; H, 3.71. Found: C, 69.57; H, 3.80.

4) 3-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド  
(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 1.58g (0.504mmol)



ル)、3-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.10 g (0.50 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 7.70 g (0.50 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジミド・塩酸塩 0.10 g (0.50 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.199 g 収率 81%

mp 223-225°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ -DMSO- $d_6$ , 200MHz)  $\delta$  2.92 (1H, dd, J = 11.3 Hz, 14.3 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 3.3 Hz, 13.9 Hz), 4.64-4.80 (1H, m), 4.91 (1H, t, J = 4.4 Hz), 5.45 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.21-7.60 (10H, m), 7.74 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.99 (1H, d, J = 10.0 Hz); IR (KBr) 3277, 1642, 1624, 1537, 1514, 1325, 1231, 1165, 1127, 1069, 831  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_5$ : C, 66.80; H, 4.15; N, 2.89. Found: C, 66.66; H, 4.21; N, 2.70.

#### 【0191】実施例 59

4, 4, 4-トリフルオロ-N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ブチルアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.170 g (0.543 ミリモル)、4, 4, 4-トリフルオロプロパン酸 7.70 g (0.543 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 8.30 g (0.543 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジミド・塩酸塩 0.10 g (0.543 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.210 g 収率 88% mp 178-179°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ -DMSO- $d_6$ , 200MHz)  $\delta$  2.15-2.45 (4H, m), 2.74-2.81 (2H, m), 4.33 4.46 (1H, m), 4.88 (1H, d, J = 3.2 Hz), 4.92 (1H, t, J = 3.3 Hz), 7.05 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.38-7.47 (4H, m); IR (KBr) 3299, 1655, 1557, 1514, 1329, 1229, 1107, 1069, 829  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{F}_7\text{NO}_5$ : C, 54.93; H, 4.15; N, 3.20. Found: C, 54.96; H, 4.22; N, 2.95.

#### 【0192】実施例 60

N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]-4-(メチルオキシ)ベンズアミド

(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (200 mg, 0.57 ミリモル) の酢酸エチル (5 ml) 溶液に 4-アニソイルクロリド (1.46 mg, 0.86 ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (185 mg, 72%) を得た。

mp 192-193°C

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ : 1624, 1609, 1539, 1507, 1329.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{NO}_5$ : C, 64.43; H, 4.73; N, 3.13

Found: C, 64.44; H, 4.66; N, 3.09.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.86-3.00 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.80-3.88 (1H, m), 4.50-4.66 (1H, m), 5.06-5.14 (1H, m), 6.00 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.02-7.14 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.36-7.60 (6H, m).

#### 【0193】実施例 61

N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]-9-オキソ-9H-フルオレン-4-カルボキサミド

9-オキソ-9H-フルオレン-4-カルボン酸 (1.44 mg, 0.064 ミリモル) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、オキサリクロリド (0.11 ml, 1.72 ミリモル) および N, N-ジメチルホルムアミド (0.01 ml) を加えて、室温で 30 分間攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル (5 ml) 溶液に (1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.43 ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1-1:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (154 mg, 69%) を得た。

mp 231-232°C

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ : 1725, 1638, 1607.

Anal. Calcd for  $C_{20}H_{21}F_4NO_2$ : C, 69.36; H, 4.07; N, 2.70

Found: C, 69.13; H, 4.22; N, 2.53.

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$ : 2.78-2.96 (1H, m), 3.49 (1H, d, J = 13.2 Hz), 4.70-4.80 (2H, m), 6.72 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.89 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.04-7.32 (5H, m), 7.46-7.66 (8H, m).

【0194】実施例62

3, 3-ジメチル-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)エチル]アセリamid (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン-1-オールO. 168 g (0.536ミリモル), 3, 3-ジメチルブタン酸62 mg (0.54ミリモル), 1-ヒドロキシベンゾトリウム水溶液と物82 mg (0.54ミリモル)をアセリニトリル10 ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.10 g (0.54ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通して後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.155 g 収率70%

mp 140-141°C;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 200MHz)  $\delta$  0.81 (9H, s), 1.87 (1H, d, J = 12.8 Hz), 1.99 (1H, d, J = 13.0 Hz), 2.71 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.8 Hz), 2.91 (1H, dd, J = 4.4 Hz, 15.0 Hz), 3.47 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.32-4.56 (1H, m), 4.97 (1H, t, J = 3.1 Hz), 5.31 (1H, br d, J = 8.4 Hz), 7.07 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.40 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.4 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3337, 2963, 1626, 1534, 1510, 1333, 1231, 1159, 1127, 1071, 826  $cm^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $C_{22}H_{25}F_4NO_2$ : C, 64.22; H, 6.12; N, 3.40. Found: C, 64.03; H, 6.20; N, 3.16.

【0195】実施例63

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]-2-ナフタレンカルボキサミド (1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-アプロピルアミン塩酸塩 (200 mg, 0.57ミリモル)の酢酸エチル(5 ml)溶液に2-ナフトイルクロリド(164 mg, 0.86ミリモル)および飽和重曹水(5 ml)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(50 ml)で希釈し、酢酸エチル(50 ml)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸

マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(175 mg, 65%)を得た。

mp 174-175°C

IR  $\nu_{max}^{KBr}$   $cm^{-1}$ : 1640, 1537, 1514.

Anal. Calcd for  $C_{27}H_{27}F_3NO_2$ : C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00

Found: C, 69.23; H, 4.49; N, 2.92.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.96-3.04 (2H, m), 3.70 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.58-4.76 (1H, m), 5.12-5.20 (1H, m), 6.26 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.02-7.16 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.40-7.64 (7H, m), 7.80-7.90 (3H, m), 8.04 (1H, s).

【0196】実施例64

4-(ジフルオロメチル)-N-[(1S, 2R)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]-1-ナフタレンカルボキサミド 1) 4-メチル-1-ナフタレンカルボン酸(4.14 g, 22.2ミリモル)のメタノール(50 ml)溶液に塩化チオール(3 ml)を加え、60°Cにて終夜攪拌した。反応液を濃縮後、水(100 ml)を加えて酢酸エチル(100 ml  $\times$  2)で抽出した。抽出液を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し4-メチル-1-ナフタレンカルボン酸メチル(4.32 g, 97%)を無色油状物として得た。

IR  $\nu_{max}^{KBr}$   $cm^{-1}$ : 1715, 1591.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.75 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.35 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.50-7.68 (2H, m), 8.00-8.14 (2H, m), 8.92-9.02 (1H, m).

2) 4-メチル-1-ナフタレンカルボン酸メチル(4.23 g, 21.1ミリモル)のクロロホルム(70 ml)溶液にN-プロモスクシニミド(4.1 g, 23.2ミリモル)および2, 2'-アゾビス(イソプロピロニトリル)(175 mg, 1.05ミリモル)を加え30分加熱還流した。反応液を濃縮後、水(100 ml)を加えて酢酸エチル(100 ml  $\times$  2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をN, N-ジメチルホルムアミド(50 ml)に溶解させ、酢酸ナトリウム(3.46 g, 42.2ミリモル)を加え、室温で1時間攪拌後、60°Cで終夜攪拌した。反応液を濃縮後、水(100 ml)を加えて酢酸エチル(100 ml  $\times$  2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製し4-(アセチルオキシ)メチル)-1-ナフタレンカルボン酸メチル(4.1 g, 74%)を得た。

得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1744, 1717, 1595, 1518.

Anal. Calcd for  $C_{15}H_{11}O_4$ : C, 69.76; H, 5.46

Found: C, 69.63; H, 5.54.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.14 (3H, s), 4.00 (3H, s), 5.99 (2H, s), 7.52-7.70 (3H, m), 7.98-8.08 (1H, m), 8.12 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.90-9.00 (1H, m).

3) 4-(アセチルオキシ)メチル-1-ナフタレンカルボン酸メチル (3.91 g, 15.1 ミリモル) のメタノール (20 ml) 溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (15.1 ml, 15.1 ミリモル) を加え、室温で5分攪拌した。反応液に1規定塩酸 (20 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 1) で精製し4-(ヒドロキシメチル)-1-ナフタレンカルボン酸メチル (2.78 g, 8.5%) を得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1715.

Anal. Calcd for  $C_{15}H_{11}O_3$ : C, 72.21; H, 5.99

Found: C, 71.92; H, 5.49.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3.99 (3H, s), 5.16 (2H, s), 7.50-7.68 (3H, m), 8.00-8.16 (2H, m), 8.88-8.96 (1H, m).

4) 4-(ヒドロキシメチル)-1-ナフタレンカルボン酸メチル (2.0 g, 9.25 ミリモル) のクロロホルム (40 ml) 溶液に二酸化マンガン (4.0 g) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液から二酸化マンガンセライトを用いてろ過し、ろ液を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2: 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて4-ホルミル-1-ナフタレンカルボン酸メチル (1.41 g, 8.5%) を得た。

mp 95-96°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1723, 1696.

Anal. Calcd for  $C_{15}H_{10}O_3$ : C, 72.89; H, 4.71

Found: C, 72.81; H, 4.87.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 4.04 (3H, s), 7.60-7.78 (2H, m), 7.98 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.17 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.76-8.82 (1H, m), 9.20-9.28 (1H, m), 10.47 (1H, s).

5) 4-ホルミル-1-ナフタレンカルボン酸メチル (800 mg, 3.73 ミリモル) のトルエン (15 ml) 溶液にジエチルアミン/硫酸ナトリウム (750 ml) 溶液を加え室温で終夜攪拌した。反応液に飽和重曹水 (10 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 1) で精製し4-(ジフルオロメチル)-1-ナフタレンカルボン酸メチル (522 mg, 5.9%) を得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1723.

Anal. Calcd for  $C_{15}H_9F_2O_3$ : C, 66.10; H, 4.27

Found: C, 66.07; H, 4.35.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 4.03 (3H, s), 7.19 (1H, t, J = 5.0 Hz), 7.60-7.70 (2H, m), 7.75 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.10-8.22 (2H, m), 8.86-8.96 (1H, m).

6) 4-(ジフルオロメチル)-1-ナフタレンカルボン酸メチル (450 mg, 1.91 ミリモル) のメタノール (5 ml) 溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.9 ml, 3.8 ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に1規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチル (20 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて4-(ジフルオロメチル)-1-ナフタレンカルボン酸 (344 mg, 8.1%) を得た。

mp 179-180°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1701.

Anal. Calcd for  $C_{12}H_6F_2O_3$ : C, 64.87; H, 3.63

Found: C, 64.76; H, 3.55.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.22 (1H, t, J = 54.8 Hz), 7.62-7.70 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.21 (1H, d, J = 6.6 Hz), 8.39 (1H, d, J = 7.6 Hz), 9.02-9.18 (1H, m).

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (300 mg, 0.96 ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に4-(ジフルオロメチル)-1-ナフタレンカルボン酸 (213 mg, 0.96 ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (275 mg, 1.44 ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (147 mg, 0.96 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4: 1) で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (410 mg, 8.3%) を得た。

mp 212-213°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1640, 1618, 1513.

Anal. Calcd for  $C_{25}H_{17}F_6N_2O_2$ : C, 64.99; H, 4.09; N, 2.71

Found: C, 64.77; H, 4.36; N, 2.45.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.85 (1H, dd, J = 14.6, 11.0 Hz), 3.00-3.16 (2H, m), 4.76-4.92 (1H, m), 5.04-5.1

2 (1H, m), 6.00 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.82-7.66 (14 H, m), 8.10 (1H, d, J = 8.4 Hz).

【0197】実施例5

N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-(メチルオキシ)メチル)-1-ナフタレンカルボキシミド

1) 4-(ヒドロキシメチル)-1-ナフタレンカルボン酸メチル (1.0 g, 4.62ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液にヨウ化メチル (1 ml) を加え、更に水素化ナトリウム (222 mg, 5.55ミリモル, 60%油性) を0℃に加えて、室温で10分攪拌した。反応液に水 (30 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20:1-10:1) で精製し4-(メチルオキシ)メチル)-1-ナフタレンカルボン酸メチル (898 mg, 84%) を得た。

$IR_{\nu}^{\max} \text{KBr cm}^{-1}$ : 1717.

Anal. Calcd for  $C_{31}H_{31}O_5 \cdot 0.1H_2O$ : C, 72.46; H, 6.16

Found: C, 72.66; H, 6.09.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3.48 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.94 (2H, s), 7.50-7.68 (3H, m), 8.04-8.18 (2H, m), 8.90-8.98 (1H, m).

2) 4-(メチルオキシ)メチル)-1-ナフタレンカルボン酸メチル (780 mg, 3.38ミリモル) のメタノール (10 ml) 溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (6.76 ml, 6.76ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に1規定塩酸 (10 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて4-(メチルオキシ)メチル)-1-ナフタレンカルボン酸 (615 mg, 84%) を得た。

mp 133-134°C

$IR_{\nu}^{\max} \text{KBr cm}^{-1}$ : 1694.

Anal. Calcd for  $C_{31}H_{31}O_5$ : C, 72.21; H, 5.59

Found: C, 72.10; H, 5.64.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3.52 (3H, s), 4.99 (2H, s), 7.56-7.70 (3H, m), 8.10-8.18 (1H, m), 8.37 (1H, d, J = 7.2 Hz), 9.10-9.16 (1H, m).

3) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (300 mg, 0.96ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に4-(メチルオキシ)メチル)-1-ナフタレンカルボン酸 (207 mg, 0.96ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (27

5 mg, 1.44ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (147 mg, 0.96ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1-2:1) で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (340 mg, 69%) を得た。

mp 170-171°C

$IR_{\nu}^{\max} \text{KBr cm}^{-1}$ : 1638, 1618, 1607, 1510.

Anal. Calcd for  $C_{39}H_{35}F_9NO_5$ : C, 68.09; H, 4.93; N, 2.74

Found: C, 67.89; H, 5.05; N, 2.45.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.82 (1H, dd, J = 14.6, 11.0 Hz), 3.03 (1H, dd, J = 14.6, 4.4 Hz), 3.46 (3H, s), 4.68-4.88 (1H, m), 4.85 (2H, s), 4.92-5.00 (1H, m), 6.05 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.00-7.16 (3H, m), 7.22-7.32 (10H, m), 8.01 (1H, d, J = 8.4 Hz).

【0198】実施例6

N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-アントラセンカルボキシミド

1-アントラセンカルボン酸 (143 mg, 0.64ミリモル) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、オキサリクロリド (0.11 ml, 1.72ミリモル) およびN, N-ジメチルホルムアミド (0.01 ml) を加えて、室温で30分間攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル (5 ml) 溶液に (1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.43ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (147 mg, 66%) を得た。

mp 227-228°C

$IR_{\nu}^{\max} \text{KBr cm}^{-1}$ : 1638, 1615, 1514, 1323.

Anal. Calcd for  $C_{51}H_{29}F_9NO_5$ : C, 71.70; H, 4.50; N, 2.70

Found: C, 71.57; H, 4.41; N, 2.68.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.90 (1H, dd, J = 13.2, 9.8 Hz), 3.54 (1H, d, J = 13.2 Hz), 4.70-4.90 (2H, m), 6.94 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.06-7.20 (2H, m), 7.28-7.40 (1H, m), 7.40-7.78 (9H, m), 7.81 (1H, s), 7.92-8.

06 (2H, m), 8.41 (1H, s).

【0199】実施例67

N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-2-メチルナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.224 g (0.715ミリモル)、2-メチル-1-ナフトエ酸 0.13 g (0.71ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水溶液 0.11 g (0.71ミリモル)をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩 0.14 g (0.71ミリモル)を加え、70℃で5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.23 g 収率 68%

mp 96-98℃; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 2.11 (3H, s), 2.69 (1H, dd, J = 11.1 Hz, 14.5 Hz), 2.99 3.08 (2H, m), 4.96-5.14 (2H, m), 5.88 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.02-7.41 (8H, m), 7.46-7.57 (4H, m), 7.68 7.75 (2H, m); IR (KBr) 3241, 3058, 1632, 1510, 1327, 1225, 1163, 1123, 1069, 814 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>F<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 69.85; H, 4.81; N, 2.91. Found: C, 69.64; H, 4.72; N, 2.82.

【0200】実施例68

N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ベンズアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.166 g (0.530ミリモル)、安息香酸 65 mg (0.530ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水溶液 81 mg (0.530ミリモル)をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩 0.10 g (0.530ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.178 g 収率 81%

mp 193-194℃; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz) δ 2.86 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.6 Hz), 2.99 (1H, dd, J

= 10.5 Hz, 14.1 Hz), 4.56-4.69 (1H, m), 5.06 (1H, t, J = 2.9 Hz), 5.12 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.06 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.17-7.26 (3H, m), 7.35-7.53 (7H, m), 7.67 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3303, 1638, 1534, 1325, 1227, 1167, 1125, 1069, 829, 698 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>F<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 66.18; H, 4.59; N, 3.36. Found: C, 66.05; H, 4.51; N, 3.44.

【0201】実施例69

N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]-2-フェニルアセトアミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44ミリモル)の酢酸エチル (20 ml) 溶液にフェニルアセトクロリド (285 ml, 2.15ミリモル)および飽和重曹水 (20 ml)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml)で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (578 mg, 93%)を得た。

mp 173-174℃

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1651, 1539, 1514.

Anal. Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 66.82; H, 4.91; N, 3.25.

Found: C, 66.63; H, 4.78; N, 3.19.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.62 (1H, dd, J = 14.2, 10.6 Hz), 2.81 (1H, dd, J = 14.2, 4.4 Hz), 3.44 (2H, s), 3.50 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.28-4.42 (1H, m), 4.84-4.92 (1H, m), 5.25 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.90-7.10 (6H, m), 7.24-7.36 (5H, m), 7.45 (2H, d, J = 7.6 Hz).

【0202】実施例70

N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-2, 2-トリフルオロアセトアミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.155 g (0.499ミリモル)と炭酸水素ナトリウム 83 mg (0.999ミリモル)をテトラヒドロフラン 10 ml 中で攪拌しながら無水トリフルオロ酢酸 0.08 ml (0.599ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.154 g 収率 76%

mp 162-163℃; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz) δ 2.

81-2.97 (2H, m), 4.31-4.48 (1H, m), 4.85-5.00 (2H, m), 7.01-7.11 (2H, m), 7.17 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.39-7.47 (4H, m), 7.79-7.92 (1H, m); IR (KBr) 3301, 1701, 1564, 1514, 1327, 1233, 1182, 1128, 1069, 853  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_7\text{NO}_2$ : C, 52.82; H, 3.45; N, 3.42. Found: C, 52.98; H, 3.43; N, 3.25.

#### [0203] 実施例71

N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオン酸71 mg (0.49ミリモル), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物75 mg (0.49ミリモル)をアセトニトリル10 ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩0.4 mg (0.49ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄。無水硫酸マグネシウムで乾燥。溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)、ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。

白色結晶 収量90 mg 収率4.2%  
mp 164-166°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  2.66 (1H, br s), 2.79-2.96 (2H, m), 4.41-4.55 (1H, m), 4.97 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.94 (1H, tt, J = 5.5 Hz, 5.2 Hz), 6.55 (1H, br d, J = 9.2 Hz), 7.10 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.40 (2H, dd, J = 5.8 Hz, 8.6 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3304, 1686, 1329, 1231, 1175, 1113, 1069, 829  $\text{cm}^{-1}$

#### [0204] 実施例72

N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]-1, 3-ベンゾジオキサール-5-カルボキサミド  
(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(150 mg, 0.43ミリモル)の酢酸エチル(5 ml)溶液にピロリクロリド(119 mg, 0.64ミリモル)および飽和重曹水(5 ml)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(50 ml)で希釈し、酢酸エチル(50 ml $\times$ 2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(160 mg, 8.1%)を得た。

g, 8.1%)を得た。

mp 180-181°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1640, 1605, 1507, 1485.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_4$ : C, 62.47; H, 4.15; N, 3.04

Found: C, 62.43; H, 4.06; N, 3.06.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.80-3.06 (2H, m), 3.70 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.50-4.66 (1H, m), 5.02-5.10 (1H, m), 5.90-6.10 (1H, m), 6.02 (2H, s), 6.77 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.00-7.16 (4H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.36-7.58 (4H, m).

#### [0205] 実施例73

4-(4-フルオロフェニル)-N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)エチル]-5-メチル-2-(1-メチルエチル)フラン-3-カルボキサミド  
1) 1-フルオロ-4-(2-ニトロ-1-プロペニル)ベンゼン

4-フルオロベンズアルデヒド17.02 g (137.1ミリモル)、酢酸11.5 g (192ミリモル)、メチルアミン・塩酸塩3.70 g (54.9ミリモル)、酢酸ナトリウム4.50 g (54.9ミリモル)、ニトロエタン41.2 g (549ミリモル)の混合物を100°Cで1.5時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥。溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。黄色結晶 収量18.40 g 収率7.4%

mp 59-61°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  2.45 (3H, s), 7.16 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.44 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.8 Hz), 8.06 (1H, s); IR (KBr) 1514, 1318, 1225, 982, 847  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{FNO}_4$ : C, 59.67; H, 4.45; N, 7.73. Found: C, 59.51; H, 4.39; N, 7.80.

2) 4-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-2-(1-メチルエチル)フラン-3-カルボキシエチル

イソブチリル酢酸エチル20.06 g (126.8ミリモル)と1-フルオロ-4-(2-ニトロ-1-プロペニル)ベンゼン23.0 g (127ミリモル)のエタノール100 ml溶液にピペリジン12.5 ml (127ミリモル)を室温で加え、室温で一晩、80°Cで1時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、残留物に水50 mlと濃塩酸30 mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで2回抽出し、集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥。溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=20/1)、目的物を得た。淡黄色固体 収量5.958 g 収率16%

溶媒エタノールより再結晶して、白色結晶を得た。

mp 27-28°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  1.09 (3H, t,

J = 7.2 Hz), 1.30 (6H, d, J = 7.4 Hz), 2.18 (3H, s), 3.65-3.79 (1H, m), 4.11 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.04 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.21 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.8 Hz); IR (neat) 2974, 1707, 1578, 1510, 1221, 1149, 1059  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FO}_2$ : C, 70.3; H, 6.60. Found: C, 70.36; H, 6.53.

3) 4-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-2-(1-メチルエチル)フラン-3-カルボン酸  
4-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-2-(1-メチルエチル)フラン-3-カルボン酸エチル 500 g (5.167ミリモル)と水酸化ナトリウム 1.65 g (41.3ミリモル)をメタノール 5 ml - 水 5 ml 中で、70°Cにて8時間撹拌した。反応液を水で希釈し、希硫酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.958 g 収率 71%

mp 176-177°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  1.28 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.17 (3H, s), 3.71-3.84 (1H, m), 7.05 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.22 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.8 Hz); IR (KBr) 3050-2500, 1680, 1512, 1225, 1074, 845  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FO}_2$ : C, 68.6; H, 5.76. Found: C, 68.57; H, 5.84.

4) 4-(4-フルオロフェニル)-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-5-メチル-2-(1-メチルエチル)フラン-3-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.211 g (0.673ミリモル)、4-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-2-(1-メチルエチル)フラン-3-カルボン酸 0.18 g (0.67ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水溶液と 1.0 g (0.67ミリモル)のアセトニトリル 10 ml 中で撹拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.13 g (0.67ミリモル)を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通して後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量 0.288 g 収率 77%

mp 134-136°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  1.19 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.25 (3H, d, J = 7.0 Hz), 2.09 (3H, s), 2.38 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 14.9 Hz), 2.71 (1H, dd, J = 4.3 Hz, 14.3 Hz), 3.51-3.65 (1H, m), 3.76 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.40-4.53 (1H, m), 4.80 (1H, t, J = 3.3 Hz), 5.19 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.9

0-7.13 (7H, m), 7.23-7.30 (3H, m), 7.45 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3347, 2973, 2634, 1620, 1605, 1512, 1329, 1223, 1163, 1125, 1069, 839  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{F}_5\text{NO}_2$ : C, 66.78; H, 5.06; N, 2.51. Found: C, 66.43; H, 5.20; N, 2.41.

#### [0206] 実施例 74

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル [1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド  
3-ビフェニルカルボン酸 (127 mg, 0.64ミリモル)のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、オキサリルクロリド (0.11 ml, 1.72ミリモル) および N,N-ジメチルホルムアミド (0.01 ml) を加えて、室温で30分間撹拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル (5 ml) 溶液に (1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.43ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (147 mg, 6.9%) を得た。  
mp 165-166°C

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1641, 1539, 1510. Anal. Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{F}_5\text{NO}_2$ : C, 70.58; H, 4.70; N, 2.84. Found: C, 70.32; H, 4.80; N, 2.67.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.90-3.02 (1H, m), 2.99 (1H, s), 3.64 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.50-4.70 (1H, m), 5.08-5.18 (1H, m), 6.14 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.02-7.18 (2H, m), 7.24-7.34 (2H, m), 7.38-7.58 (1H, m), 7.70-7.76 (2H, m).

#### [0207] 実施例 75

4-(ジメチルアミノ)-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル-1-ナフタレンカルボキサミド  
(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン (150 mg, 0.42ミリモル) のアセトニトリル (10 ml) 溶液に 4-ジメチルアミノナフタレンカルボン酸 (89 mg, 0.42ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (119 mg, 0.62ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1-H-ベンゾトリアゾール (63.6 mg, 0.42ミリモル) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸

エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 1:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (1.49 mg, 7.0%) を得た。

mp 169-170°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1634, 1578, 1510. Anal. Calcd for  $C_{29}H_{26}F_4N_2O_2$ : C, 68.23; H, 5.13; N, 5.49

Found: C, 68.09; H, 5.11; N, 5.32.

$^1H\text{-NMR}$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.88 (6H, s), 2.76-3.14 (2H, m), 3.71 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.66-4.84 (2H, m), 5.04-5.12 (1H, m), 5.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.86 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.02-7.18 (3H, m), 7.30-7.60 (8H, m), 7.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.17 (1H, d, J = 8.4 Hz).

#### [0208] 実施例 76

3-クロロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

1) 3-クロロ-1-ナフトエ酸エチル  
3-アミノ-1-ナフトエ酸エチル 2.317 g (10.76 ミリモル) を濃塩酸 30 ml 中で撹拌しながら、氷冷下、亜硝酸ナトリウム 0.89 g (12.9 ミリモル) の水 2 ml 溶液を滴下し、そのままの温度で 0.5 時間撹拌した。反応液に氷冷下、塩化第一銅 0.53 g (5.38 ミリモル) の濃塩酸 4 ml 溶液を氷冷下に加え、100°C で 0.5 時間撹拌した。室温に冷却した後、反応液を水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1)、目的物を得た。無色液体 収量 1.058 g 収率 4.2%

$^1H\text{-NMR}$  ( $CDCl_3$ , 200MHz)  $\delta$  1.47 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.48 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.51-7.65 (2H, m), 7.80 (1H, dd, J = 2.2 Hz, 7.2 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.87 (1H, dd, J = 2.2 Hz, 7.4 Hz); IR (KBr) 1717, 1279, 1240, 1188, 1142  $\text{cm}^{-1}$

2) 3-クロロ-1-ナフトエ酸

3-クロロ-1-ナフトエ酸エチル 1.056 g (4.500 ミリモル) のメタノール 10 ml-テトラヒドロフラン 10 ml 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 9.00 ml (9.00 ミリモル) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1 N 塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.769 g 収率 8.3%

mp 217-218°C;  $^1H\text{-NMR}$  ( $DMSO-d_6$ , 200MHz)  $\delta$  7.59-7.72 (2H, m), 7.97-8.07 (2H, m), 8.30 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.81-8.86 (1H, m); IR (KBr) 3100-2600, 1699, 1285, 1254, 1196, 883, 793, 745  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $C_{31}H_{24}ClO_2$ : C, 63.94; H, 3.41; Found: C, 64.00; H, 3.44.

3) 3-クロロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.153 g (0.488 ミリモル)、3-クロロ-1-ナフトエ酸 0.10 g (0.49 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾイルアゾール水合物 7.5 mg (0.49 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で撹拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 9.4 mg (0.49 ミリモル) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通して後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.210 g 収率 8.6%

mp 220-221°C;  $^1H\text{-NMR}$  ( $CDCl_3$ - $DMSO-d_6$ , 200MHz)  $\delta$  2.91 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 13.5 Hz), 3.19 (1H, dd, J = 2.2 Hz, 13.2 Hz), 4.62-4.77 (1H, m), 4.89 (1H, t, J = 5.0 Hz), 5.50 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.04-7.13 (3H, m), 7.22-7.34 (2H, m), 7.38-7.59 (7H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.82 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.10 (1H, d, J = 10.0 Hz); IR (KBr) 3285, 1642, 1541, 1514, 1325, 1163, 1119, 1069, 837  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $C_{27}H_{24}ClF_3NO_2$ : C, 64.61; H, 4.02; N, 2.79; Found: C, 64.82; H, 4.17; N, 2.74.

#### [0209] 実施例 77

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボキサミド

2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボン酸 (10.6 mg, 0.643 ミリモル) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、オキサリクロリド (0.11 ml, 1.72 ミリモル) および N,N-ジメチルホルムアミド (0.01 ml) を加えて、室温で 30 分間撹拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル (5 ml) 溶液に (1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (15.0 mg, 0.43 ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加え



て室温で終夜攪拌した。反応液を水(50ml)で希釈し、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(160mg, 81%)を得た。

mp 121-122°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm<sup>-1</sup>: 1780, 1644, 1537. Anal. Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>F<sub>8</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 65.36; H, 4.61; N, 3.05. Found: C, 65.41; H, 4.38; N, 2.76.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 2.76-3.00 (2H, m), 3.18-3.30 (2H, m), 4.12 (1H, d, J=3.6 Hz), 4.48-4.76 (4H, m), 5.08 (1H, s), 6.90-7.16 (2H, m), 7.20-7.52 (6H, m), 7.60 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.85 (1H, d, J=7.6 Hz).

#### 【0210】実施例78

2-プロモ-N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)アセトアミド(1RS, 2RS)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアン(2.0g, 5.54ミリモルの酢酸エチル(50ml)溶液にプロモアセチルプロミド(723ml, 8.30ミリモル)および飽和重曹水(50ml)を加えて室温で3時間攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1-1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(2.0g, 83%)を得た。

mp 151-152°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm<sup>-1</sup>: 1659, 1647, 1547. Anal. Calcd for C<sub>34</sub>H<sub>26</sub>BrF<sub>8</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 49.79; H, 3.71; N, 3.23. Found: C, 49.80; H, 3.41; N, 3.03.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 2.72-2.96 (3H, m), 3.74 (2H, dd, J=18.4, 13.6 Hz), 4.38-4.52 (1H, m), 4.92-5.00 (1H, m), 6.53 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.02-7.18 (2H, m), 7.22 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.32-7.50 (2H, m), 7.51 (2H, d, J=8.0 Hz).

#### 【0211】実施例79

4-ブチル-N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)ベンズアミド 4-n-ブチル安息香酸(153mg, 0.86ミリモルのテトラヒドロフラン(5ml)溶液に、オキサリルクロリド(0.15ml, 1.72ミリモル)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.01ml)を加えて、室温で30分間攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル(5ml)溶液に(1RS, 2SR)

-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(200mg, 0.57ミリモル)および飽和重曹水(5ml)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(50ml)で希釈し、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1-1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(172mg, 6.4%)を得た。

mp 171-172°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm<sup>-1</sup>: 1638, 1609, 1537, 1512. Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>F<sub>8</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 68.49; H, 5.75; N, 2.96. Found: C, 68.46; H, 5.89; N, 2.94.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 0.92 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.22-1.44 (2H, m), 1.48-1.70 (2H, m), 2.63 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.80-3.06 (2H, m), 3.84 (1H, d, J=3.0 Hz), 4.50-4.70 (1H, m), 5.08 (1H, s), 6.12 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.00-7.36 (6H, m), 7.38-7.58 (6H, m).

#### 【0212】実施例80

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-8-キノリンカルボキサミド(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(450mg, 1.44ミリモルのアセトニトリル(30ml)溶液に8-キノリンカルボン酸(249mg, 1.44ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(413mg, 2.15ミリモル)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(220mg, 1.44ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(162mg, 2.4%)を得た。

mp 83-84°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm<sup>-1</sup>: 1644, 1574, 1549. Anal. Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>F<sub>8</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 64.19; H, 4.56; N, 5.76. Found: C, 64.07; H, 4.39; N, 5.61.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 2.99 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.52 (1H, d, J=3.6 Hz), 4.70-4.90 (1H, m), 5.12-5.20 (1H, m), 6.96-7.08 (2H, m), 7.31 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.36-7.54 (5H, m), 7.67 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.98 (1H, dd, J=8.0, 1.8 Hz), 8.28 (1H, dd, J=8.0, 1.8 Hz), 8.71 (1H, dd, J=4.0, 1.8 Hz), 8.79 (1H, dd, J=7.4, 1.8 Hz), 11.49 (1H, d, J=7.6 Hz)

2).

## 【0213】実施例81

N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(200mg, 0.57ミリモル)の酢酸エチル(5ml)溶液に4-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド(179mg, 0.86ミリモル)および飽和重曹水(5ml)を加えて室温で1時間攪拌した。反応液を水(50ml)で希釈し、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(171mg, 6.2%)を得た。

mp 228-229°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ : 3285, 1641, 1329. Anal. Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_7\text{NO}_2$ : C, 59.39; H, 3.74; N, 2.89

Found: C, 59.30; H, 3.74; N, 3.04.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.90-3.08 (3H, m), 4.56-4.70 (1H, m), 5.04-5.14 (1H, m), 6.06-6.20 (1H, m), 7.00-7.20 (2H, m), 7.20-7.34 (2H, m), 7.36-7.56 (4H, m), 7.60-7.70 (4H, m).

## 【0214】実施例82

N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-2-(1-ナフタレン)アセトアミド

1-ナフタレン酢酸(160mg, 0.86ミリモル)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に、オキサリクロリド(0.15ml, 1.72ミリモル)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.01ml)を加えて、室温で30分間攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル(5ml)溶液に(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(200mg, 0.57ミリモル)および飽和重曹水(5ml)を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を水(50ml)で希釈し、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1-1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(175mg, 6.4%)を得た。

mp 186-187°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ : 3285, 1657, 1539, 1512, 1120. Ana

l. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_2$ : C, 69.85; H, 4.81; N, 2.91

Found: C, 69.62; H, 4.68; N, 2.85.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.40 (1H, dd, J = 14.2, 10.4 Hz), 2.70 (1H, dd, J = 14.2, 4.0 Hz), 3.28 (2H, d, J = 3.6 Hz), 3.90 (2H, d, J = 2.2 Hz), 4.24-4.40 (1H, m), 4.70-4.84 (1H, m), 5.15 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.78 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.88-7.00 (2H, m), 7.04-7.20 (3H, m), 7.20-7.34 (2H, m), 7.36-7.60 (3H, m), 7.70-7.94 (3H, m).

## 【0215】実施例83

2-(エチルオキシ)-N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

2-(エチルオキシ)-N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド(400mg, 0.79ミリモル)のメタノール(30ml)溶液に塩化マンガン(II)(198mg, 1.57ミリモル)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(30mg, 0.79ミリモル)を加え、1時間攪拌した。反応液を1規定塩酸(30ml)に注ぎ、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1-1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、2-(エチルオキシ)-N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミドを得た。再結晶後の母液を減圧留去し、得られた粗結晶をヘキサン:酢酸エチル=1:0.1の混合溶媒で洗浄して、表題化合物(37.2mg, 9%)を得た。

mp 157-158°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ : 1622, 1510, 1300, 1236. Anal. Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{NO}_3$ : C, 68.09; H, 4.93; N, 2.74

Found: C, 67.96; H, 4.86; N, 2.82.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.38 (3H, t, 7.0 Hz), 2.62-3.10 (2H, m), 3.28 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.06-4.30 (2H, m), 4.88-5.04 (1H, m), 5.10-5.22 (1H, m), 6.03 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.00-7.20 (3H, m), 7.20-7.60 (9H, m), 7.77 (2H, dd, J = 20.0, 8.2 Hz).

## 【0216】実施例84

N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-9-アントラセンカルボキサミド

9-アントラセンカルボン酸(143mg, 0.64ミリモル)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に、オキサリクロリド(0.15ml, 1.72ミリモル)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.01ml)を加えて、室温で30分間攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル(5ml)溶液に(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(200mg, 0.57ミリモル)および飽和重曹水(5ml)を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を水(50ml)で希釈し、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1-1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(175mg, 6.4%)を得た。

mp 186-187°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ : 3285, 1657, 1539, 1512, 1120. Ana

l. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_2$ : C, 69.85; H, 4.81; N, 2.91

Found: C, 69.62; H, 4.68; N, 2.85.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.40 (1H, dd, J = 14.2, 10.4 Hz), 2.70 (1H, dd, J = 14.2, 4.0 Hz), 3.28 (2H, d, J = 3.6 Hz), 3.90 (2H, d, J = 2.2 Hz), 4.24-4.40 (1H, m), 4.70-4.84 (1H, m), 5.15 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.78 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.88-7.00 (2H, m), 7.04-7.20 (3H, m), 7.20-7.34 (2H, m), 7.36-7.60 (3H, m), 7.70-7.94 (3H, m).

## 【0215】実施例83

2-(エチルオキシ)-N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-9-アントラセンカルボキサミド

9-アントラセンカルボン酸(143mg, 0.64ミリモル)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に、オキサリクロリド(0.15ml, 1.72ミリモル)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.01ml)を加えて、室温で30分間攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル(5ml)溶液に(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(200mg, 0.57ミリモル)および飽和重曹水(5ml)を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を水(50ml)で希釈し、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1-1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(175mg, 6.4%)を得た。

mp 186-187°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ : 3285, 1657, 1539, 1512, 1120. Ana

リモル)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に、オキサリクロリド(0.11ml, 1.72ミリモル)およびN、N-ジメチルホルムアミド(0.01ml)を加えて、室温で30分間攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル(5ml)溶液に(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(150mg, 0.43ミリモル)および飽和重曹水(5ml)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(50ml)で希釈し、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(136mg, 61%)を得た。

mp 251-252°C  
IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup>cm<sup>-1</sup>: 1655, 1514, 1335, 1161, 1111.  
Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 71.95; H, 4.48; N, 2.71

Found: C, 71.81; H, 4.55; N, 2.74.  
1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.82 (1H, dd, J = 14.2, 11.8 Hz), 3.59 (1H, d, J = 14.0 Hz), 4.74 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.16-5.32 (1H, m), 6.57 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.96-7.10 (1H, m), 7.10-7.30 (3H, m), 7.30-7.46 (2H, m), 7.54-7.76 (6H, m), 7.84-8.00 (2H, m), 8.42 (1H, s).

#### 【0217】実施例85

N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-9-オキソ-9H-フルオレン-1-カルボキサミド

9-オキソ-9H-フルオレン-1-カルボン酸(144mg, 0.64ミリモル)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に、オキサリクロリド(0.11ml, 1.72ミリモル)およびN、N-ジメチルホルムアミド(0.01ml)を加えて、室温で30分間攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル(5ml)溶液に(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(150mg, 0.43ミリモル)および飽和重曹水(5ml)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(50ml)で希釈し、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(137mg, 61%)を得た。

mp 185-186°C  
IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup>cm<sup>-1</sup>: 1698, 1607, 1574.  
Anal. Calcd for C<sub>29</sub>H<sub>22</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·0.1H<sub>2</sub>O: C, 69.12; H, 4.10; N, 2.69

Found: C, 68.98; H, 3.91; N, 2.63.

1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.90-3.12 (2H, m), 3.85 (1H, s), 4.64-4.80 (1H, m), 5.20 (1H, s), 7.00-7.16 (2H, m), 7.20-7.70 (12H, m), 8.12 (1H, dd, J = 7.2, 2.0 Hz), 10.16 (1H, d, J = 7.6 Hz).

#### 【0218】実施例86

N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド  
(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(150mg, 0.43ミリモル)の酢酸エチル(5ml)溶液に3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド(117mg, 0.64ミリモル)および飽和重曹水(5ml)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(50ml)で希釈し、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(73mg, 31%)を得た。

mp 150-151°C  
IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup>cm<sup>-1</sup>: 1651, 1620, 1543, 1512.  
Anal. Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>F<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 54.26; H, 3.10; N, 2.53  
Found: C, 54.12; H, 2.95; N, 2.38.

1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.80-3.04 (3H, m), 4.60-4.78 (1H, m), 5.13 (1H, s), 6.24 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.02-7.20 (2H, m), 7.20-7.32 (2H, m), 7.40-7.56 (4H, m), 7.90-8.02 (3H, m).

#### 【0219】実施例87

8-プロモ-N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

8-プロモ-1-ナフタレンカルボン酸(161mg, 0.64ミリモル)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に、オキサリクロリド(0.11ml, 1.72ミリモル)およびN、N-ジメチルホルムアミド(0.01ml)を加えて、室温で30分間攪拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル(5ml)溶液に(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩(150mg, 0.43ミリモル)および飽和重曹水(5ml)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(50ml)で希釈し、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサ

ン：酢酸エチル＝2：1-1：1）で精製し、酢酸エチルヘキサランから再結晶させて、表題化合物（67 mg，2.9%）を得た。

mp 191-192°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ : 1653, 1634, 1510.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{BrF}_4\text{NO}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ : C, 58.97; H, 3.74; N, 2.55.

Found: C, 58.73; H, 3.44; N, 2.49.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.80-3.02 (2H, m), 4.78 (1H, br s), 5.02-5.20 (1H, m), 5.60-5.80 (1H, m), 7.04-7.20 (2H, m), 7.22-7.44 (5H, m), 7.44-7.70 (4H, m), 7.7-7.96 (3H, m).

【0220】実施例88

4-(4-フルオロベンゾイル)-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ベンゼンカルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アロパン-1-オール 0.224 g (0.715ミリモル)、4-(4-フルオロベンゾイル)安息香酸 0.17 g (0.71ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.11 g (0.71ミリモル)をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.14 g (0.71ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通して後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチルヘキサランより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.321 g 収率 83%

mp 156-157°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ -DMSO- $d_6$ , 200MHz)  $\delta$ : 2.83-3.06 (2H, m), 4.60-4.71 (1H, m), 4.91 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.08 (1H, t, J = 3.1 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.14-7.31 (5H, m), 7.45 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.50 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.8 Hz), 7.77 (4H, s), 7.83 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 9.0 Hz); IR (KBr) 3536, 3303, 1644, 1601, 1541, 1507, 1329, 1281, 1225, 1161, 1111, 1069, 864, 849  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{NO}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ : C, 66.35; H, 4.16; N, 2.58. Found: C, 66.14; H, 4.06; N, 2.57.

【0221】実施例89

4-[(Z)-2-(4-クロロフェニル)エチン]-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ベンゼンカルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アロパン-1-オール 0.245 g (0.782ミリモル)、(Z)-4-[(2-(4-クロロフェニル)エチン]

ル]安息香酸 0.20 g (0.78ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.12 g (0.78ミリモル)をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.15 g (0.78ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通して後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチルヘキサランより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.378 g 収率 87%

mp 193-194°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ -DMSO- $d_6$ , 200MHz)  $\delta$ : 2.77-3.03 (2H, m), 4.56-4.69 (1H, m), 4.82 (1H, d, J = 3.4 Hz), 5.05 (1H, t, J = 2.8 Hz), 6.61 (2H, s), 6.95 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.06 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.14-7.30 (8H, m), 7.42-7.56 (6H, m); IR (KBr) 3260, 1642, 1512, 1325, 1165, 1115, 1067, 872, 826  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{ClF}_4\text{NO}_2$ : C, 67.21; H, 4.37; N, 2.53. Found: C, 67.00; H, 4.42; N, 2.48.

【0222】実施例90

4-(4-クロロフェノキシ)-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ベンゼンカルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アロパン-1-オール 0.235 g (0.750ミリモル)、4-(4-クロロフェノキシ)安息香酸 0.19 g (0.75ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.11 g (0.75ミリモル)をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.14 g (0.75ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチルヘキサランより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.353 g 収率 87%

mp 188-189°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ -DMSO- $d_6$ , 200MHz)  $\delta$ : 2.77-3.03 (2H, m), 4.56-4.69 (1H, m), 4.75 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.06 (1H, t, J = 3.1 Hz), 6.85 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.95 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.97 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.07 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.33 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.43-7.51 (4H, m), 7.64 (2H, d, J = 9.2 Hz); IR (KBr) 3291, 1636, 1512, 1487, 1329, 1256, 1121, 1069, 837, 828  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{ClF}_4\text{NO}_2$ : C, 64.04; H, 4.08; N, 2.58. Found: C, 63.86; H, 4.06; N, 2.55.

## 【0223】実施例91

4-(4-フルオロフェニル)-N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-5-(メトキシ)メチル]-2-フェニルフラン-3-カルボキシミド

1) 4-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-2-フェニルフラン-3-カルボン酸エチル  
ベンゾイル酢酸エチル 12.43g (64.67ミリモル)と1-フルオロ-4-(2-ニトロ-1-プロペニル)ベンゼン 11.7g (64.7ミリモル)のエタノール60ml溶液にヒバジジン6.40ml (64.7ミリモル)を室温で加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水50mlと濃塩酸15mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで2回抽出し、集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=20/1)、目的物を得た。淡黄色固体 収量7.860g 収率38%

メタノールより再結晶して、白色粉末を得た。  
mp 78-79°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.02 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.30 (3H, s), 4.10 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.09 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.19-7.48 (5H, m), 7.82 (2H, dd, J = 1.9 Hz, 7.7 Hz); IR (KBr) 1716, 1510, 1323, 1223, 1105 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>29</sub>H<sub>17</sub>FO<sub>3</sub>: C, 74.06; H, 5.28. Found: C, 73.82; H, 5.35.

2) 5-[ (アセトキシ)メチル]-4-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルフラン-3-カルボン酸エチル  
4-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-2-フェニルフラン-3-カルボン酸エチル 9.06g (58.76ミリモル)、N-プロモスクシニミド 10.5g (58.8ミリモル)、2, 2'-アゾビス(イソプロパノニトリル) 50mgの四塩化炭素50ml溶液を0.5時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、白色沈殿を濾過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。集めた母液の溶媒を減圧留去して、5-(プロモメチル)-4-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルフラン-3-カルボキシエチルの粗生成物を黄色液体として得た。得られた液体をN、N-ジメチルホルムアミド40mlに溶かし、酢酸ナトリウム9.64g (118ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=6/1)、目的物を得た。淡黄色固体 収量17.24g 収率77%

ジイソプロピルエーテルより再結晶して、淡褐色粉末を得た。  
mp 114-116°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.02 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.10 (3H, s), 4.11 (2H, q, J = 7.1

Hz), 5.01 (2H, s), 7.11 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.33 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.8 Hz), 7.42-7.51 (3H, m), 7.81-7.87 (2H, m); IR (KBr) 1740, 1717, 1508, 1242, 1223, 1130, 1024, 849, 700 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>32</sub>H<sub>19</sub>FO<sub>4</sub>: C, 69.10; H, 5.01. Found: C, 69.08; H, 5.07.

3) 4-(4-フルオロフェニル)-5-[ (メトキシ)メチル]-2-フェニルフラン-3-カルボン酸エチル  
5-[ (アセトキシ)メチル]-4-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルフラン-3-カルボン酸エチル 4.020g (10.51ミリモル)と10%塩化水素のメタノール溶液50mlの混合物を、室温で2.5日間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去して、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=9/1)、目的物を得た。黄色液体 収量2.130g 収率57%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.02 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.37 (3H, s), 4.12 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.33 (2H, s), 7.10 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.36 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.8 Hz), 7.40-7.49 (3H, m), 7.81-7.89 (2H, m); IR (neat) 1717, 1508, 1223, 1109, 1096 cm<sup>-1</sup>.

4) 4-(4-フルオロフェニル)-5-[ (メトキシ)メチル]-2-フェニルフラン-3-カルボン酸  
4-(4-フルオロフェニル)-5-[ (メトキシ)メチル]-2-フェニルフラン-3-カルボン酸エチル 1.535g (4.332ミリモル)と2N水酸化ナトリウム水溶液4.33ml (8.66ミリモル)をメタノール20ml中で、70°Cにて8時間攪拌した。反応液を水で希釈し、希塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-酢酸エチル)、ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。淡褐色結晶 収量1.006g 収率71%  
mp 175-176°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 3.36 (3H, s), 4.31 (2H, s), 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.35 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.8 Hz), 7.41-7.44 (3H, m), 7.78-7.85 (2H, m); IR (KBr) 3055-2555, 1686, 1508, 1225, 1100, 851 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>15</sub>FO<sub>4</sub>: C, 69.93; H, 4.63. Found: C, 69.76; H, 4.71.

5) 4-(4-フルオロフェニル)-N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-5-(メトキシ)メチル]-2-フェニルフラン-3-カルボキシミド  
(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.228g (0.728ミリモル)、4-(4-フルオロフェニル)-5-[ (メトキシ)

メチル]-2-フェニルフラン-3-カルボン酸O. 2.4 g (0.73ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物O. 1.1 g (0.73ミリモル)をアセトニトリル10ml中で撹拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩O. 1.4 g (0.73ミリモル)を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量O. 3.41 g 収率75%

mp 204-206°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  2.48 (1H, d, J = 4.0 Hz), 2.51-2.70 (2H, m), 3.43 (3H, s), 4.32 (2H, s), 4.51-4.64 (1H, m), 4.75 (1H, t, J = 3.7 Hz), 5.61 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.90-7.00 (4H, m), 7.09 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.19 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.6 Hz), 7.30-7.42 (7H, m), 7.56-7.61 (2H, m); IR (KBr) 3301, 1636, 1512, 1329, 1223, 1163, 1123, 1094, 1069, 839  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_4$ : C, 67.63; H, 4.54; N, 2.25. Found: C, 67.46; H, 4.71; N, 2.25.

#### 【0224】実施例92

4-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-N-[1RS, 2SR]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ベンゼンカルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オールO. 2.19 g (0.699ミリモル)、4-[2-(4-クロロフェニル)エチル]安息香酸O. 1.8 g (0.70ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物O. 1.1 g (0.70ミリモル)をアセトニトリル10ml中で撹拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩O. 1.3 g (0.70ミリモル)を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量O. 3.45 g 収率89%

mp 211-212°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ - $\text{DMSO}-d_6$ , 200MHz)  $\delta$  2.56-3.06 (6H, m), 4.53-4.66 (1H, m), 5.03 (1H, t, J = 3.1 Hz), 5.32 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.01-7.27 (9H, m), 7.36-7.54 (6H, m), 7.60 (2H, d, J = 8.2 Hz); IR (KBr) 3287, 1638, 1541, 1512, 1325, 1229, 1163, 1115, 1067, 837  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_4$ : C, 66.97; H, 4.71; N, 2.52. Found: C, 66.65; H, 4.62; N, 2.51.

#### 【0225】実施例93

4-[c i s-3-(4-クロロフェニル)オキシラン-2-イル]-N-[1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ベンゼンカルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オールO. 2.64 g (0.843ミリモル)、c i s-4-[3-(4-クロロフェニル)オキシラン-2-イル]安息香酸O. 2.3 g (0.843ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物O. 1.3 g (0.843ミリモル)をアセトニトリル10ml中で撹拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩O. 1.6 g (0.843ミリモル)を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量O. 2.88 g 収率60%

mp 162-166°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  2.91 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.49 (1H, dd, J = 3.5 Hz, 10.5 Hz), 4.36 (2H, s), 4.46-4.63 (1H, m), 5.05 (1H, t, J = 3.1 Hz), 6.03-6.08 (1H, m), 7.02-7.23 (10H, m), 7.36-7.43 (4H, m), 7.47 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3289, 1642, 1541, 1510, 1325, 1229, 1163, 1111, 1067, 1019, 828  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_4$ : C, 65.32; H, 4.24; N, 2.46. Found: C, 65.21; H, 4.01; N, 2.44.

#### 【0226】実施例94

N-[1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-4-(2-フェニル-1, 3-ジチオラン-2-イル)ベンゼンカルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オールO. 2.18 g (0.696ミリモル)、4-(2-フェニル-1, 3-ジチオラン-2-イル)安息香酸O. 2.1 g (0.70ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物O. 1.1 g (0.70ミリモル)をアセトニトリル10ml中で撹拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩O. 1.3 g (0.70ミリモル)を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色アモルファス粉末 収量O. 3.63 g 収率87%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  2.82-2.99 (2H, m), 3.32-3.51 (4H, m), 3.56 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.54-4.68

(1H, m), 5.06 (1H, t, J = 3.1 Hz), 6.12 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.22-7.35 (6H, m), 7.35-7.57 (7H, m), 7.64 (2H, d, J = 8.4 Hz); <sup>13</sup>C (KBr) 3241, 1640, 1624, 1541, 1510, 1325, 1223, 1161, 1119, 1067, 829 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>32</sub>H<sub>27</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 64.31; H, 4.55; N, 2.34. Found: C, 64.20; H, 4.44; N, 2.60.

#### 【0227】実施例95

5-(4-フルオロフェニル)-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)エチル]-2-メチルフラン-3-カルボキサミド  
1) 5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フランカルボン酸メチル  
1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン  
44, 2g (290ミリモル)のトルエン250ml溶液に室温でアセト酢酸メチル3.7g (290ミリモル)を加え、引き続き2-クロロ-4-フルオロアセトフェノン5.0g (0.8g (290, 2ミリモル)を加え、室温で1時間攪拌した。得られたトルエン溶液を水で3回洗浄し、p-トルエンスルホン酸-水和物5gを加え、ディーン-スタークトラップを取り付けた反応容器中で脱水条件で1時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=20/1-9/1)、冷メタノールより結晶化して、目的物を得た。黄色結晶 収量31.26g 収率46%

mp 96-97°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 2.64 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.81 (1H, s), 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.60 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 9.0 Hz); IR (KBr) 1705, 1501, 1449, 1233, 1105, 1044, 843, 829, 779 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>F<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: C, 66.66; H, 4.73. Found: C, 66.63; H, 4.56.

2) 5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フランカルボン酸  
5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フランカルボン酸メチル15.36g (6.5, 58ミリモル)と水酸化ナトリウム5.25g (13.1ミリモル)をメタノール100ml-水50ml中で、室温にて一晚攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、濃硫酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで3回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。淡黄色結晶 収量13.42g 収率93%  
mp 217-218°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz) δ 2.65 (3H, s), 6.83 (1H, s), 7.07 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.60 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.8 Hz); IR (KBr) 3100-2500, 1694, 1505, 1474, 1233, 774 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calc

d for C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 65.46; H, 4.12. Found: C, 65.50; H, 4.15.

3) 5-(4-フルオロフェニル)-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)エチル]-2-メチルフラン-3-カルボキサミド  
(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.219g (0.699ミリモル)、5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フランカルボン酸0.15g (0.70ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物0.11g (0.70ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.13g (0.70ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量0.273g 収率76%

mp 179-181°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 2.52 (3H, s), 2.76-2.99 (2H, m), 3.73 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.51-4.66 (1H, m), 5.08 (1H, t, J = 3.3 Hz), 5.74 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.35 (1H, s), 7.03-7.15 (4H, m), 7.24 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.43 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.8 Hz), 7.49-7.58 (4H, m); IR (KBr) 3266, 1640, 1501, 1501, 1327, 1233, 1165, 1123, 1069, 837 cm<sup>-1</sup>

#### 【0228】実施例96

4-[(Z)-2-(2-クロロフェニル)エチル]-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)エチル]ベンゼンカルボキサミド  
(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.208g (0.664ミリモル)、(Z)-4-[2-(2-クロロフェニル)エチル]安息香酸0.17g (0.66ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物0.10g (0.66ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.13g (0.66ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量0.312g 収率85%  
mp 153-154°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 2.

81-2.97 (2H, m), 3.60 (1H, d, J = 3.4 Hz), 4.51-4.64 (1H, m), 5.06 (1H, s), 6.09 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.68 (1H, d, J = 12.2 Hz), 6.78 (1H, d, J = 12.4 Hz), 6.99-7.26 (9H, m), 7.36-7.50 (7H, m); IR (KBr) 3291, 1638, 1539, 1514, 1325, 1231, 1165, 1119, 1069  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{ClF}_4\text{NO}_2$ : C, 67.21; H, 4.37; N, 2.53. Found: C, 66.90; H, 4.01; N, 2.39.

#### 【0229】実施例97

N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-2-[ (フェニルチオ)メチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

##### 1) 2-メチル-1-ナフトエ酸メチル

2-メチル-1-ナフトエ酸 7.579 g (40.70ミリモル) と N, N-ジメチルホルムアミド 3滴のテトラヒドロフラン 40 ml 溶液に、塩化オキザリル 7.10 ml (81.4ミリモル) を室温で滴下し、0.5時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、酸クロリドの粗生成物を液体として得た。メタノール 2.47 ml (6.1ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0.50 g (4.07ミリモル)、トリエチルアミン 8.51 ml (61.1ミリモル) のアセトニトリル 50 ml 溶液に、氷冷下、上で得た液体をアセトニトリル 20 ml に溶解したものを滴下し、室温で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して (ヘキサン/酢酸エチル = 6/1)、目的物を得た。淡黄色液体 収量 7.866 g 収率 9.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  2.51 (3H, s), 4.04 (3H, s), 7.32 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.41-7.55 (2H, m), 7.77-7.83 (3H, m); IR (neat) 1728, 1435, 1281, 1244, 1219, 1138, 1051, 814  $\text{cm}^{-1}$

##### 2) 2-[ (フェニルチオ)メチル]-1-ナフトエ酸メチル

2-メチル-1-ナフトエ酸メチル 1.277 g (6.377ミリモル)、N-プロモスクシンイミド 1.4 g (6.38ミリモル)、2, 2'-アゾビス (イソプロピロニトリル) 10 mg の四塩化炭素 10 ml 溶液を 0.5時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、白色沈殿を濾過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。集めた溶液の溶媒を減圧留去して、2-プロモメチル-1-ナフトエ酸メチルの粗生成物を淡黄色液体として得た。得られた液体をチオフェノール 0.84 g (7.65ミリモル)、1, 8-ジアザビクロ [5.4.0] -7-アンテンテン 1.44 ml (7.65ミリモル) とともにアセトニトリル 20 ml 中で室温で一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物を

シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 20/1-9/1)、目的物を得た。黄色液体 収量 1.606 g 収率 8.2%  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  3.99 (3H, s), 4.32 (2H, s), 7.14-7.35 (5H, m), 7.40-7.56 (3H, m), 7.79-7.88 (3H, m); IR (neat) 1723, 1437, 1287, 1252, 1233, 1209, 1140, 1036, 747  $\text{cm}^{-1}$   
3) 2-[ (フェニルチオ)メチル]-1-ナフトエ酸メチル 1.477 g (4.789ミリモル) と水酸化ナトリウム 2.50 g (62.5ミリモル) をメタノール 30 ml 1-テトラヒドロフラン 20 ml 中で、6時間加熱還流した。反応液を濃縮した後、水で希釈し、濃塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1-1/1)、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。淡黄色結晶 収量 0.880 g 収率 6.2%  
mp 100-101°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  4.47 (2H, s), 7.16-7.58 (8H, m), 7.81-7.87 (2H, m), 8.13-8.18 (1H, m); IR (KBr) 3100-2600, 1690, 1283, 1262, 756.733  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{S}$ : C, 73.44; H, 4.79. Found: C, 73.17; H, 4.81.

4) N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-2-[ (フェニルチオ)メチル]ナフタレン-1-カルボキサミド (1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロパン-1-オール 2.60 g (0.830ミリモル)、2-[ (フェニルチオ)メチル]-1-ナフトエ酸 0.24 g (0.83ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.13 g (0.83ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩 0.16 g (0.83ミリモル) を加え、80°Cで一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1-1/1)、酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量 0.337 g 収率 6.9%  
mp 102-104°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  2.65-2.91 (2H, m), 3.05 (1H, d, J = 4.0 Hz), 3.97-4.17 (1H, m), 4.35 (1H, s), 4.92-5.04 (1H, m), 5.14 (1H, s), 6.21 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.70 (1H, br s), 7.03-7.55 (16H, m), 7.73 (2H, d, J = 8.6 Hz); IR (KBr) 3212, 3056, 1628, 1512, 1329, 1227, 1165, 1117, 10



69, 762  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_6\text{NO}_2$ : C, 69.26; H, 4.62; N, 2.38. Found: C, 69.45; H, 4.93; N, 2.22.

#### [0230] 実施例98

N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-1-メチル-1H-インドール-3-カルボキサミド

(1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.172g (0.549ミリモル)、1-メチルインドール-3-カルボン酸0.10g (0.55ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物84mg (0.55ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.11g (0.55ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=2/1-1/1)、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.183g 収率71%

mp 129-131°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  2.91 (1H, dd, J = 9.5 Hz, 13.9 Hz), 3.01 (1H, dd, J = 5.2 Hz, 14.8 Hz), 3.76 (3H, s), 4.58-4.71 (1H, m), 4.73 (1H, br s), 5.10 (1H, br s), 5.89 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.05 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.11-7.19 (1H, m), 7.23-7.30 (4H, m), 7.36-7.51 (6H, m); IR (KBr) 3328, 1624, 1545, 1508, 1325, 1229, 1163, 1128, 1067, 747  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_2$ : C, 66.38; H, 4.71; N, 5.95. Found: C, 66.27; H, 4.71; N, 5.58.

#### [0231] 実施例99

N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]-5-フェニルペンタンアミド (1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(450mg, 1.44ミリモル)のアセトニトリル(30ml)溶液に5-フェニルペンタン酸(257mg, 1.44ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(413mg, 2.15ミリモル)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(220mg, 1.44ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml)×2で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(471mg, 6.9%)を得た。

mp 152-153°C

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1647, 1549, 1512.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{NO}_2$ : C, 68.49; H, 5.75; N, 2.96

Found: C, 68.39; H, 5.52; N, 2.78.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.40-1.56 (4H, m), 2.00-2.16 (2H, m), 2.48-2.64 (2H, m), 2.64-2.94 (2H, m), 3.52 (1H, d, J = 3.8 Hz), 4.32-4.50 (1H, m), 4.90-5.00 (1H, m), 5.36 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.00-7.56 (13H, m).

#### [0232] 実施例100

1. 1-ジメチルエチル(1S)-2-( (1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)アミノ-2-オキソ-1-(フェニルメチル)エチルカルバメート (1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(450mg, 1.44ミリモル)のアセトニトリル(30ml)溶液にN-ヒパチルオキシカルボニル-L-フェニルアラニン(382mg, 1.44ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(413mg, 2.15ミリモル)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(220mg, 1.44ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml)×2で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(315mg, 3.9%)を得た。

mp 230-231°C

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1678, 1659, 1524.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.36 (9H, s), 2.60-2.90 (4H, m), 3.78-3.90 (4H, m), 4.10-4.40 (2H, m), 4.60-4.68 (1H, m), 5.50 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.96-7.50 (13H, m).

#### [0233] 実施例101

N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-4-メトキシナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.174g (0.549ミリモル)、4-メトキシ-1-ナフト酸0.11g (0.5

6 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 8.5 m (0.56 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で撹拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジミド・塩酸塩 0.11 g (0.56 ミリモル) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通して、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.209 g 収率 7.6%

mp 227-228°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz) δ 2.88-3.20 (2H, m), 4.00 (3H, s), 4.60-4.75 (1H, m), 4.93 (1H, t, J = 4.2 Hz), 5.49 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.03-7.19 (3H, m), 7.29-7.71 (10H, m), 8.19 (1H, d, J = 7.8 Hz); IR (KBr) 3281, 1636, 1588, 1530, 1512, 1327, 1265, 1167, 1125, 1069, 839 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 67.60; H, 4.66; N, 2.82. Found: C, 67.58; H, 4.83; N, 2.73.

#### 【0234】実施例 102

N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-3-ニトロナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.174 g (0.555 ミリモル)、3-ニトロ-1-ナフトエ酸 0.12 g (0.56 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 8.5 m (0.56 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で撹拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジミド・塩酸塩 0.11 g (0.56 ミリモル) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通して、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。淡黄色結晶 収量 0.239 g 収率 8.4%

mp 231-232°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz) δ 2.92 (1H, dd, J = 11.4 Hz, 14.0 Hz), 3.20 (1H, dd, J = 3.6 Hz, 13.0 Hz), 4.65-4.79 (1H, m), 4.94 (1H, t, J = 4.5 Hz), 5.53 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.10 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.36-7.66 (9H, m), 7.95 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.18 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.78 (1H, d, J = 2.2 Hz); IR (KBr) 3283, 1642, 1537, 1327, 1123, 1169, 835 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: C, 63.28; H, 3.93; N, 5.47. Found: C, 63.23; H, 3.65; N, 5.73.

#### 【0235】実施例 103

4-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-3-ニトロナフタレン-1-カルボキサミド

ル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]アミノカルボニル]-1-ナフトエ酸メチル

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.287 g (0.916 ミリモル)、4-(メトキシカルボニル)-1-ナフトエ酸 0.21 g (0.92 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.14 g (0.92 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で撹拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジミド・塩酸塩 0.18 g (0.92 ミリモル) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通して、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色アモルファス粉末 収量 0.449 g 収率 9.3%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz) δ 2.92 (1H, dd, J = 11.0 Hz, 14.0 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 3.2 Hz, 14.0 Hz), 3.99 (3H, s), 4.72-4.85 (1H, m), 4.93 (1H, d, J = 5.4 Hz), 5.35 (1H, br s), 7.09 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.13 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.26-7.42 (4H, m), 7.52-7.60 (5H, m), 7.86 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.03 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.77 (1H, d, J = 8.8 Hz); IR (KBr) 3283, 1721, 1640, 1512, 1327, 1254, 1163, 1123, 1069, 839 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: C, 66.28; H, 4.41; N, 2.67. Found: C, 66.06; H, 4.49; N, 2.58.

#### 【0236】実施例 104

N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1, 4-ジカルボキサミド

1) 4-(アミノカルボニル)-1-ナフトエ酸 4-(アミノカルボニル)-1-ナフトエ酸メチル 0.499 g (2.177 ミリモル) のメタノール 20 ml テトラヒドロフラン 20 ml 溶液に 1N 酸化ナトリウム水溶液 6.53 ml (6.53 ミリモル) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、希塩酸で反応液を酸性にした。生じた沈殿をろ過して集め水とヘキサンで洗浄して、目的物を得た。白色粉末 収量 0.340 g 収率 7.3%

mp 294-295°C; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz) δ 7.58-7.71 (3H, m), 7.76 (1H, br s), 8.10-8.13 (2H, m), 8.23-8.30 (1H, m), 8.84-8.89 (1H, m); IR (KBr) 3191, 3300-2500, 1694, 1466, 1410, 1368, 1325, 1294, 1264, 770 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 66.97; H, 4.22; N, 6.51. Found: C, 66.85; H, 4.11; N, 6.68.

2) N1-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1, 4-ジカルボキシミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.154 g (0.492ミリモル)、4-(アミノカルボニル)-1-ナフトエ酸 0.11 g (0.49ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 75 mg (0.49ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で撹拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩 9.4 mg (0.49ミリモル) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を水で希釈し、生じた沈殿をろ過して集め、水とジエチルエーテルで洗浄して、目的物を得た。白色粉末 収量 0.221 g 収率 8.8%

mp 255-256°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz) δ 2.86-2.97 (1H, m), 3.15-3.24 (1H, m), 4.67-4.81 (1H, m), 4.89 (1H, t, J = 5.0 Hz), 5.46 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.89 (1H, br s), 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.11 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.29-7.58 (11H, m), 7.94 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.32 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3283, 1638, 1510, 1329, 1161, 1123, 1069, 873 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·0.5H<sub>2</sub>O: C, 64.74; H, 4.46; N, 5.39. Found: C, 64.60; H, 4.72; N, 5.42.

#### 【0237】実施例105

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]-4-(ヒドロキシメチル)-1-ナフタレンカルボキシミド

1) 4-(ヒドロキシメチル)-1-ナフタレンカルボン酸メチル (700 mg, 3.24ミリモル) のメタノール (10 ml) を加え、室温で水酸化ナトリウム水溶液 (3.24 ml, 3.24ミリモル) を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に1規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて 4-(ヒドロキシメチル)-1-ナフタレンカルボン酸 (570 mg, 8.7%) を得た。

mp 183-184°C

IR<sub>max</sub><sup>NaBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1694, 1593, 1518.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.02 (2H, s), 7.54-7.70 (3H, m), 8.04-8.18 (2H, m), 8.86-8.98 (1H, m).

2) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-プロパノール (300 mg, 0.96ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に 4-(ヒドロキシメチル)-1-ナフタレンカルボン酸 (194 mg,

0.96ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩 (275 mg, 1.44ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (147 mg, 0.96ミリモル) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2: 1) で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (365 mg, 7.7%) を得た。

mp 202-203°C

IR<sub>max</sub><sup>NaBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1638, 1618, 1605, 1537.

Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 67.60; H, 4.66; N, 2.82.

Found: C, 67.41; H, 4.64; N, 2.53.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.88 (1H, br s), 2.87 (1H, dd, J = 14.4, 10.6 Hz), 3.09 (1H, dd, J = 14.4, 4.4 Hz), 4.72-4.90 (1H, m), 5.02-5.16 (3H, m), 5.94 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.04-7.66 (13H, m), 8.02 (1H, d, J = 8.4 Hz).

#### 【0238】実施例106

4-[[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]アミノ]カルボニル]-1-ナフトエ酸

4-[[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]アミノ]カルボニル]-1-ナフトエ酸メチル 0.216 g (0.411ミリモル) のメタノール 5 ml - テトラヒドロフラン 5 ml 溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 1.64 ml (1.64ミリモル) を加え、室温で5時間撹拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、希塩酸で反応液を酸性にした。生じた沈殿をろ過して集め水とヘキサンで洗浄して、目的物を得た。白色粉末 収量 0.148 g 収率 7.0%

mp 209-212°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz) δ 2.92 (1H, dd, J = 11.2 Hz, 14.0 Hz), 3.14 (1H, d, J = 3.1 Hz, 13.7 Hz), 4.71-4.86 (1H, m), 4.95 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.31 (1H, br s), 7.09 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.16 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.31-7.41 (4H, m), 7.50-7.59 (5H, m), 7.79 (1H, d, J = 9.8 Hz), 8.08 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.91 (1H, s, J = 8.8 Hz); IR (KBr) 3281, 1690, 1640, 1532, 1512, 1329, 1233, 1165, 1125, 1069, 837 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·1.0H<sub>2</sub>O: C, 63.52; H, 4.38; N, 2.65. Found: C, 63.45; H, 4.53; N, 2.49.

#### 【0239】実施例107

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)

-2-ヒドロキシ-1-[(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル)-3-フェノキシベンズアミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (400mg, 1.28ミリモル) のアセトニトリル (20ml) 溶液に3-フェノキシ安息香酸 (274mg, 1.28ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (368mg, 1.92ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (196mg, 1.28ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (400mg, 61%) を得た。

mp 144-145°C

IR (max<sup>25°C</sup>): 1644, 1580, 1510, 1491, 1481.

Anal. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 0.1H<sub>2</sub>O: C, 68.13; H, 4.57; N, 2.74.

Found: C, 67.85; H, 4.51; N, 2.53.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.80-3.00 (2H, m), 3.30-3.70 (1H, m), 4.50-4.64 (1H, m), 5.05 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.11 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.96-7.52 (17H, m).

#### [0240] 実施例108

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]-4-フェノキシベンズアミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (400mg, 1.28ミリモル) のアセトニトリル (20ml) 溶液に4-フェノキシ安息香酸 (274mg, 1.28ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (368mg, 1.92ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (196mg, 1.28ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (451mg, 69%) を得た。

mp 186-187°C

IR (max<sup>25°C</sup>): 1622, 1609, 1590, 1532, 1510, 1501, 1489.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.80-3.02 (2H, m), 3.80-4.00 (1H, m), 4.50-4.70 (1H, m), 5.06 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.17 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.90-7.60 (17H, m).

#### [0241] 実施例109

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)エチル]-3,3,3-トリフルオロプロピオンアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.166g (0.530ミリモル), 3,3,3-トリフルオロプロピオン酸 68mg (0.530ミリモル), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 81mg (0.530ミリモル) をアセトニトリル 10ml 中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 0.10g (0.530ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.185g 収率 83%

mp 179-180°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz) δ: 2.79-2.83 (2H, m), 2.90 (1H, d, J = 10.6 Hz), 3.01 (1H, d, J = 10.6 Hz), 4.35-4.49 (1H, m), 4.64 (1H, d, J = 3.2 Hz), 4.93 (1H, t, J = 3.4 Hz), 7.06 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.17-7.21 (3H, m), 7.40-7.47 (4H, m); IR (KBr) 3308, 1663, 1514, 1327, 1238, 1175, 1113, 1069, 831 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 53.91; H, 3.81; N, 3.31. Found: C, 53.84; H, 3.61; N, 3.13.

#### [0242] 実施例110

2-シクロペンチル-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)エチル]-2-フェニルアセトアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.156g (0.498ミリモル), 2-シクロペンチル-2-フェニル酢酸 0.10g (0.500ミリモル), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 水合物 76mg (0.500ミリモル) をアセトニトリル 10ml 中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 95mg (0.500ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.208g 収率 84%

mp 201-202°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ: 0.73-1.08 (2H, m), 1.30-1.70 (6H, m), 2.38-2.93 (4H, m), 3.43 (0.5H, d, J = 3.6 Hz), 3.53 (0.5H, d, J = 3.6 Hz)

2), 4.34-4.48 (1H, m), 4.80-4.85 (1H, m), 5.23 (0.5H, br d, J = 8.4Hz), 5.34 (0.5H, br d, J = 6.6 Hz), 6.88-7.31 (12H, m), 7.43 (1H, d, J = 8.0 Hz);  $^1\text{H}$  R (KBr) 3316, 2957, 1645, 1530, 1514, 1327, 1233, 1167, 1123, 1069, 831  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 69.73; H, 5.85; N, 2.80. Found: C, 69.7; H, 5.95; N, 2.63.

#### [0243] 実施例 111

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-3-ニトロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.150 g (0.479 ミリモル), 3-ニトロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルボン酸 (Chem. Pharm. Bul. 1, 32, 3968-80 (1984) 参照) 0.11 g (0.48 ミリモル), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 73 mg (0.48 ミリモル) をアセトニトリル 10 mL 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 92 mg (0.48 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.180 g 収率 73%

mp 216-217°C;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ -DMSO- $d_6$ , 200MHz)  $\delta$  1.49-1.78 (4H, m), 1.97-2.13 (1H, m), 2.36-2.52 (1H, m), 2.77-2.93 (3H, m), 3.02 (1H, dd, J = 4.3 Hz), 14.5 Hz), 4.58-4.73 (1H, m), 4.96 (1H, t, J = 4.2 Hz), 5.28 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.30-7.56 (6H, m), 7.72 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.89 (1H, d, J = 2.2 Hz); IR (KBr) 3260, 1642, 1534, 1514, 1346, 1327, 1231, 1165, 1123, 1067, 837  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_5$ : C, 62.79; H, 4.68; N, 5.42. Found: C, 62.68; H, 4.45; N, 5.33.

#### [0244] 実施例 112

2-ベンジル-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-3, 3-ジメチルブチルアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.264 g (0.843 ミリモル), 2-ベンジル-3, 3-ジメチルブチル酸 0.17 g (0.84 ミリモル), 4-N,N-ジメチルアミノピリジノ 0.10 g (0.84 ミリモル), 1-ヒドロキ

シベンゾトリアゾール水和物 0.13 g (0.84 ミリモル) をアセトニトリル 10 mL 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 0.16 g (0.84 ミリモル) を加え、60°C で 3 日間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.206 g 収率 49% mp 175-176°C;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  0.76 (3.5 H, s), 0.90 (5.5 H, s), 1.80-1.93 (1H, m), 2.15-3.02 (5H, m), 4.25-4.40 (1H, m), 4.48-4.53 (1H, m), 4.92-5.04 (1H, m), 6.76-7.45 (13H, m); IR (KBr) 3551, 2967, 1651, 1507, 1333, 1154, 1127, 1123, 1069, 835  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ : C, 69.45; H, 6.23; N, 2.79. Found: C, 69.09; H, 6.28; N, 2.80.

#### [0245] 実施例 113

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピン-6-カルボキサミド

1) 2, 3-ジヒドロキシ安息香酸メチル  
2, 3-ジヒドロキシ安息香酸 5.029 g (32.63 ミリモル) を 1.0% 塩化水素のメタノール溶液 80 mL 中で 3 日間加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。得られた酢酸エチル溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。褐色結晶 収量 4.439 g 収率 81% mp 77-78°C;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  3.96 (3H, s), 5.65 (1H, s), 6.80 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 7.7 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 1.1 Hz, 8.1 Hz), 10.89 (1H, s); IR (KBr) 3465, 3100, 2850, 1674, 1468, 1437, 1321, 1269, 1194, 1152, 1076, 1009, 837, 758  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_4$ : C, 57.14; H, 4.80. Found: C, 56.93; H, 4.94.

2) 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピン-6-カルボン酸メチル 2, 3-ジヒドロキシ安息香酸メチル 1.870 g (11.2 ミリモル), 1, 3-ジブトロモプロパン 2.25 g (11.1 ミリモル), 炭酸カリウム 6.15 g (4.45 ミリモル) を N,N-ジメチルホルムアミド 20 mL 中で 60°C にて一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して (ヘキサン/酢酸エチル = 6/1 3- $\nu$ )、目的物を得た。無色液体 収量 1.711 g 収

率7.4%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 2.18-2.29 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.25 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.30 (2H, t, J = 5.7 Hz), 6.95 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 1.8 Hz, 8.0 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 1.8 Hz, 7.8 Hz); IR (neat) 2953, 1732, 1478, 1454, 1296, 1262, 1225, 1138, 1080, 1044 cm<sup>-1</sup>

3) 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピン-6-カルボン酸

3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピン-6-カルボン酸メチル 1. 615 g (7. 757ミリモル)のメタノール20ml-テトラヒドロフラン10ml溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液15. 5ml (15. 5ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、希塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量1. 376 g 収率91%

mp 68-70°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 2.29-2.40 (2H, m), 4.30 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.52 (2H, t, J = 5.6 Hz), 7.09 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.2 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 1.8 Hz, 7.6 Hz); IR (KBr) 3171, 1725, 1478, 1348, 1264, 1022, 752 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>: C, 61.85; H, 5.19; Found: C, 61.77; H, 5.49.

4) N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピン-6-カルボキシミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0. 262 g (0. 836ミリモル)、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピン-6-カルボン酸 0. 16 g (0. 84ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物 0. 13 g (0. 84ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩 0. 16 g (0. 84ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテルへヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0. 361 g 収率88%

mp 155-156°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 2.05-2.16 (2H, m), 2.93-2.97 (2H, m), 3.69-3.86 (2H, m), 4.09-4.20 (3H, m), 4.55-4.67 (1H, m), 5.10 (1H, t, J = 3.3 Hz), 6.98-7.15 (4H, m), 7.26 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.38-7.52 (4H, m), 7.76 (1H, dd, J = 1.8 Hz,

7.8 Hz), 7.92 (1H, br d, J = 7.8 Hz); IR (KBr) 3279, 1636, 1541, 1512, 1325, 1264, 1231, 1169, 1121, 1069, 1044, 837 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>F<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 63.80; H, 4.74; N, 2.86. Found: C, 63.63; H, 4.72; N, 2.80.

## 【0246】実施例114

N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]カルバミン酸ベンジル (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0. 159 g (0. 508ミリモル)と炭酸水素ナトリウム85mg (1. 02ミリモル)をテトラヒドロフラン10ml中で攪拌しながらクロロ炭酸ベンジル 0. 09ml (0. 61ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテルへヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0. 190 g 収率84%

mp 151-152°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 2.68-2.91 (3H, m), 4.08-4.22 (1H, m), 4.81 (1H, br d, J = 8.8 Hz), 4.94 (1H, br s), 5.00 (2H, s), 7.06 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.17-7.40 (9H, m), 7.48 (2H, d, J = 7.8 Hz); IR (KBr) 3337, 1694, 1539, 1327, 1163, 1121, 1069, 829 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 64.43; H, 4.73; N, 3.13. Found: C, 64.46; H, 4.77; N, 2.94.

## 【0247】実施例115

N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]カルバミン酸エチル

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0. 401 g (1. 280ミリモル)と炭酸水素ナトリウム 0. 22 g (2. 56ミリモル)をテトラヒドロフラン10ml-水2ml中で攪拌しながらクロロ炭酸エチル 0. 15ml (1. 54ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチルへヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0. 413 g 収率84%

mp 143-144°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.15 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.67-2.95 (3H, m), 3.93-4.20 (3H, m), 4.71 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.95 (1H, s), 7.08 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.39 (2H, dd, J = 5.5 Hz, 8.5 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.0

Hz); IR (KBr) 3318, 1690, 1547, 1329, 1163, 1117, 1069, 829  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_3$ : C, 59.22; H, 4.49%; N, 3.63. Found: C, 59.28; H, 5.10; N, 3.63.

#### 【0248】実施例116

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)エチル]カルバミン酸ネオペンチル (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オールO, 1.71 g (0.546ミリモル)と炭酸水素ナトリウム92 mg (1.09ミリモル)をテトラヒドロフラン10 ml中で撹拌しながらクロロ炭酸ネオペンチルO, 1.0 ml (0.65ミリモル)を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量O, 1.68 g 収率72% mp 112-113°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  0.82 (9H, s), 2.66-2.92 (3H, m), 3.67 (2H, br s), 4.14 (1H, br s), 4.72 (1H, br d, J = 8.2 Hz), 4.95 (1H, br s), 7.08 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.39 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.4 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3326, 2967, 1690, 1545, 1327, 1127, 1069, 833  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{NO}_3$ : C, 61.82; H, 5.90; N, 3.28. Found: C, 61.47; H, 5.85; N, 3.04.

#### 【0249】実施例117

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル-1-ナフトレンスホンアミド (1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, O.43ミリモル)の酢酸エチル (5 ml)溶液に1-ナフトレンスホンクロリド (107 mg, O.47ミリモル)および飽和重曹水 (5 ml)を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (50 ml)で希釈し、酢酸エチル (50 ml  $\times$  2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (109 mg, 50%)を得た。 mp 176-177°C; IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1508, 1325, 1223, 1161, 1129. Anal. Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{NO}_3\text{S}$ : C, 62.02; H, 4.20; N, 2.78

Found: C, 61.73; H, 4.20; N, 2.74.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.40-2.62 (2H, m), 2.95 (1H, br s), 3.56-3.70 (1H, m), 5.15 (2H, s), 6.60 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.79 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.90-7.04 (2H, m), 7.20-7.40 (3H, m), 7.40-7.56 (2H, m), 7.70-7.84 (1H, m), 7.91 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.20-8.30 (1H, m).

#### 【0250】実施例118

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル-N'-(1-ナフトレニル)ウレア

(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, O.43ミリモル)のアセトニトリル (10 ml)溶液にトリエチルアミン (0.089 ml, O.64ミリモル)および1-ナフトリソシアネート (0.062 ml, O.43ミリモル)を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を水 (50 ml)で希釈し、酢酸エチル (50 ml  $\times$  2)で抽出した。抽出液を1N塩酸、1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (135 mg, 65%)を得た。

mp 222-223°C

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1661, 1638, 1557, 1510.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_2$ : C, 67.21; H, 4.60; N, 5.81

Found: C, 67.02; H, 4.47; N, 5.78.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.47 (1H, dd, J = 14.4, 10.0 Hz), 2.78 (1H, dd, J = 14.4, 3.6 Hz), 4.20-4.40 (3H, m), 4.91 (1H, br s), 6.36 (1H, s), 6.92-7.10 (5H, m), 7.22-7.40 (5H, m), 7.40-7.58 (2H, m), 7.74-7.94 (3H, m).

#### 【0251】実施例119

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル-N'-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア

(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, O.43ミリモル)のアセトニトリル (10 ml)溶液にトリエチルアミン (0.089 ml, O.64ミリモル)および4-トリフルオロメチルフェニルイソシアネート (0.061 ml, O.43ミリモル)を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を水 (50 ml)で希釈し、酢酸エチル (50 ml  $\times$  2)で抽出した。抽出液を1N塩酸、1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗

淨し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチルへヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (1.39 mg, 6.5%) を得た。

mp 160-161°C

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1659, 1605, 1557, 1508.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{NO}_2$ : C, 57.60; H, 3.83; N, 5.60.

Found: C, 57.61; H, 3.59; N, 5.65.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.60-2.92 (2H, m), 3.50 (1H, br s), 4.23-4.50 (1H, m), 4.80 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 5.01 (1H, s), 6.75 (1H, s), 7.00-7.18 (2H, m), 7.18-7.60 (10H, m).

#### 【0252】実施例120

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチルフェニル)メチル)エチル)-N-(1-ナフタレニルメチル)アセトアミド

1) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (1 g, 2.95ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に6.0%水素化ナトリウム (1.42 mg, 3.54ミリモル) を加え、室温で15分間攪拌した。反応液に1-ナフタレニルメチルクロリド (4.80 ml, 3.25ミリモル) を加え、1時間攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、ジソプロピルエーテルヘキサンから再結晶させて、(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (1.23 g, 8.7%) を得た。

mp 136-137°C

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1748, 1609.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{NO}_2$ : C, 70.14; H, 4.41; N, 2.92.

Found: C, 70.15; H, 4.23; N, 2.78.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.34 (1H, dd,  $J = 14.4, 8.0$  Hz), 2.81 (1H, dd,  $J = 14.4, 5.2$  Hz), 3.70-3.84 (1H, m), 4.24 (1H, d,  $J = 15.2$  Hz), 5.28 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 5.40 (1H, d,  $J = 15.2$  Hz), 6.48 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 6.76-7.10 (5H, m), 7.14-7.56 (5H, m), 7.70-8.00 (3H, m).

2) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-3-(1-ナフタレニルメチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (100 mg, 0.21ミリモル) のエ

タノール (2 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (130 ml) を加え、4時間加熱還流した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) で精製し、ジソプロピルエーテルヘキサンから再結晶させて、(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-2-(1-ナフタレニルメチル)アミノ)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (2.9, 6 mg, 3.1%) を得た。

mp 94-95°C

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1605, 1510, 1325.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{NO}$ : C, 71.51; H, 5.11; N, 3.09.

Found: C, 71.40; H, 5.07; N, 2.98.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.45 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 3.02-3.14 (1H, m), 3.71 (1H, br s), 4.03 (1H, d,  $J = 13.2$  Hz), 4.33 (1H, d,  $J = 13.2$  Hz), 5.06 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz), 6.92 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.00-7.16 (2H, m), 7.20-7.58 (9H, m), 7.70-7.88 (2H, m).

3) (1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-2-(1-ナフタレニルメチル)アミノ)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (100 mg, 0.22ミリモル) の酢酸エチル (5 ml) 溶液にアセチルクロリド (22.5 ml, 3.3ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で精製し表題化合物 (45 mg, 4.1%) を得た。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1622, 1508, 1456.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.32 (3H, s), 2.73 (1H, d,  $J = 1.0$  Hz), 3.32-3.76 (3H, m), 4.76 (1H, s), 4.82 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 6.50-6.64 (2H, m), 6.70-6.84 (2H, m), 7.00-7.18 (3H, m), 7.40-7.60 (6H, m), 7.82-8.00 (2H, m).

#### 【0253】実施例121

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-N-メチル-1-ナフタレンカルボキサミド

1) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (5 g, 14.7ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液に6.0%水素化ナトリウム (7.10 mg, 7.7ミリモル) を加え、室温で15分間攪拌した。反



反応液にヨウ化メチル (5 ml, 8.0 ミリモル) を加え、1 時間攪拌した。反応液を水 (300 ml) で希釈し、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて、(4 RS, 5 SR)-5-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (4.76 g, 9.1%) を得た。

mp 77-78°C

IR (max<sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>): 1759, 1609, 1514.

Anal. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 61.19; H, 4.28; N, 3.96

Found: C, 61.25; H, 4.21; N, 3.96.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.45 (1H, dd, J = 14.2, 7.2 Hz), 2.77 (1H, dd, 14.2, 7.2 Hz), 4.30 (1H, q, J = 6.6 Hz), 5.59 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.92 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.94-7.08 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.44 (2H, d, J = 8.0 Hz).

2) (4 RS, 5 SR)-5-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (4.56 g, 12.9 ミリモル) のエタノール (20 ml) 溶液に 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (8.07 ml) を加え、3 時間加熱還流した。反応液を水 (200 ml) で希釈し、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて、(1 RS, 2 SR)-1-(4-フルオロフェニル)-2-(メチルアミノ)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (3.34 mg, 7.9%) を得た。

mp 79-80°C

IR (max<sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>): 1618, 1605, 1510.

Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O: C, 62.38; H, 5.23; N, 4.28

Found: C, 62.38; H, 5.11; N, 4.27.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.41 (3H, s), 2.44-2.60 (2H, m), 2.84-2.96 (1H, m), 4.94 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.00-7.12 (2H, m), 7.18 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.32-7.50 (2H, m), 7.52 (2H, d, J = 8.0 Hz).

3) (1 RS, 2 SR)-1-(4-フルオロフェニル)-2-(メチルアミノ)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (150 mg, 0.46 ミリモル) の酢酸エチル (5 ml) 溶液に 1-ナフトイルクロリド (76 ml, 0.45 ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で 6 時間攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシ

リカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1-1:1) で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (166 mg, 7.5%) を得た。

mp 196-197°C

IR (max<sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>): 1605, 1510, 1325.

Anal. Calcd for C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 69.85; H, 4.81; N, 2.91

Found: C, 69.76; H, 4.89; N, 2.80.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.48 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.02-3.30 (1H, m), 3.60-3.78 (1H, m), 6.08 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.24-6.36 (1H, m), 7.00-7.50 (6H, m), 7.58-7.80 (9H, m).

【0254】実施例 122

N-1-(1 RS, 2 SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキシミド 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)トルエン 6.70 g (3.2 ミリモル)、N-プロモスクシンイミド 5.73 g (3.2 ミリモル)、2, 2'-アゾビス (イソプロパノニトリル) 10 mg の四塩化炭素 30 ml 溶液を 0.5 時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、白色沈殿を濾過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。集めた母液の溶媒を減圧留去して、3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジルプロミドの粗生成物を淡黄色液体として得た。

(4-フルオロベンゾイル)酢酸エチル 6.153 g (29.27 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン 50 ml 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動相、ラフィン懸濁物 1.17 g (29.3 ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。これに上で得た 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジルプロミドの 1, 2-ジメトキシエタン 10 ml 溶液を室温で加え、室温で 8 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル=15/1-9/1)、ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 7.539 g 収率 62%

mp 53-54°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.34 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.56 (1H, t, J = 7.3 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.1 Hz), 7.04-7.16 (5H, m), 7.27 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.99 (2H, dd, J = 5.5 Hz, 8.7 Hz); IR (KBr) 1728, 1682, 1597, 1325, 1275, 12

36, 1205, 1157, 1134, 1100, 847  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{O}_4$ : C, 57.70; H, 4.12. Found: C, 57.71; H, 4.15.

2) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル塩化亜鉛 4.70 g (34.5 ミリモル) をジエチルエーテル 80 ml 中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 2.61 g (6.8, 9 ミリモル) を室温で加え、そのまま 2 時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き (ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル 7.176 g (17.2, 24 ミリモル) のジエチルエーテル 30 ml 溶液を室温で加え、そのまま 2 時間攪拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 6/1-3/1)、目的物を得た。無色液体 収量 7.295 g 収率 100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  0.93 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.90-3.04 (4H, m), 3.89 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.02 (1H, t, J = 3.6 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 2.9Hz, 53.2 Hz), 6.95-7.10 (5H, m), 7.24 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.37 (2H, dd, J = 5.5 Hz, 8.7 Hz); IR (neat) 3463, 1725, 1510, 1302, 1279, 1227, 1198, 1159, 1123, 839  $\text{cm}^{-1}$

3) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸 (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル 7.252 g (17.3 ミリモル) のメタノール 30 ml-1 テトラヒドロフラン 30 ml 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 34.7 ml (34.7 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1 N 塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 5.795 g 収率 86%

mp 116-117°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  2.92-3.08 (3H, m), 5.06 (1H, s), 5.88 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.2 Hz), 6.94-7.09 (5H, m), 7.23 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.36 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3370-2850, 1713, 1229, 1206, 1186, 1115, 841  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{O}_4$ : C, 55.39; H, 3.87. Found:

d: C, 55.51; H, 3.68.

4) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸 4.544 g (11.64 ミリモル) のテトラヒドロフラン 40 ml 溶液にトリエチルアミン 2.43 ml (17.5 ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 3.52 g (12.8 ミリモル) を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1-1/1)、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 4.241 g 収率 94%

mp 135-136°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  2.20-2.36 (2H, m), 4.26 (1H, dt, J = 5.5 Hz, 8.6 Hz), 4.97 (1H, br s), 5.80 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.0 Hz), 6.88 (1H, s), 6.95 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.07-7.17 (3H, m), 7.31-7.39 (3H, m); IR (KBr) 3241, 1740, 1514, 1236, 1223, 1196, 1144, 1127, 851  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_5$ : C, 55.82; H, 3.64; N, 3.62. Found: C, 55.96; H, 3.77; N, 3.38.

5) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 4.069 g (10.51 ミリモル) と水酸化ナトリウム 1.68 g (42.0 ミリモル) をエタノール 30 ml-1 水 2 ml 中で、6 時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 2.961 g 収率 78%

mp 87-88°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  2.38 (1H, d, J = 10.4 Hz, 13.8 Hz), 2.81 (1H, dd, J = 3.0 Hz, 14.0 Hz), 3.27 (1H, ddd, J = 3.4 Hz, 4.9 Hz, 10.4 Hz), 4.65 (1H, d, J = 5.2 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.1 Hz), 7.00-7.13 (5H, m), 7.30-7.40 (3H, m); IR (KBr) 3368, 3250-2720, 1508, 1211, 1119, 1127, 1101, 1044  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_5$ : C, 56.51; H, 4.46; N, 3.88. Found: C, 56.43; H, 4.50; N, 3.58.

6) N-[1(RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒ

ドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキシ  
ミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェ  
ニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエ  
キシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.173 g  
(0.479ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5H-ベン  
ゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 90 mg (0.  
48ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水  
和物 73 mg (0.48ミリモル) をアセトニトリル 1  
0 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルア  
ミノプロピル) カルボジミド・塩酸塩 92 mg (0.  
48ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を  
酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗  
浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した  
後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジソプロ  
ピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得  
た。白色結晶 収量 0.216 g 収率 85%

mp 176-177°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.93-2.05  
(2H, m), 2.15-2.24 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 5.8 Hz),  
2.78 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.4 Hz), 3.00 (1H,  
dd, J = 4.2 Hz, 14.4 Hz), 3.61 (1H, d, J = 3.6 Hz),  
4.60-4.73 (1H, m), 5.03 (1H, t, J = 3.8 Hz),  
5.73 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.88 (1H, t, J = 2.5 Hz),  
53.1 Hz), 5.92 (1H, td, J = 5.4 Hz, 12.2 Hz), 6.2  
0 (1H, d, J = 11.8 Hz), 6.94-7.17 (8H, m), 7.30 (1  
H, t, J = 7.8 Hz), 7.43 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.4 Hz);  
IR (KBr) 3270, 1640, 1510, 1227, 1198, 1127 cm<sup>-1</sup>;  
Anal. Calcd for C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>F<sub>8</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 65.53; H, 4.9  
3; N, 2.64. Found: C, 65.39; H, 4.84; N, 2.63.

#### 【0255】実施例 123

N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-  
2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフル  
オロエチキシ)ベンジル]エチル]-5, 6-ジヒドロナ  
フタレン-1-カルボキシミド

1) 5, 6-ジヒドロナフタレン-1-カルボン酸メチ  
ル 8-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタ  
レン-1-カルボン酸メチル (Tetrahedron, 5  
3, 15969-15982 (1990) 参照) 0.29 g (3.263  
ミリモル) を 10% 塩化水素のメタ  
ノール溶液 80 ml 中で一晩加熱還流した。反応液の溶  
媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラム  
クロマトグラフィーにて精製して (ヘキサン/酢酸エチ  
ル = 6/1)、目的物を得た。無色液体 収量 0.239  
g 収率 17%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 2.23-2.34 (2H, m), 2.81  
(2H, t, J = 8.2 Hz), 3.89 (3H, s), 6.22 (1H, td, J  
= 4.8 Hz, 9.7 Hz), 7.14 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.25  
(1H, d, J = 7.4 Hz), 7.33 (1H, td, J = 1.6 Hz, 1  
0.2 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 7.7 Hz); IR (ne

at) 1721, 1264, 1142, 781 cm<sup>-1</sup>

2) 5, 6-ジヒドロナフタレン-1-カルボン酸  
5, 6-ジヒドロナフタレン-1-カルボン酸メチル 0.  
276 g (1.466ミリモル) のメタノール 30 ml  
溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 8.80 ml (8.  
80ミリモル) を加え、70°C で 8 時間攪拌した。反応  
液を水で希釈し、希硫酸で反応液を酸性にした後、酢酸  
エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナト  
リウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をヘキサン  
より結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.15  
8 g 収率 62%

mp 119-120°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 2.25-2.36  
(2H, m), 2.83 (2H, t, J = 8.2 Hz), 6.27 (1H, td, J  
= 4.8 Hz, 9.7 Hz), 7.19 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.32  
(1H, d, J = 7.4 Hz), 7.49 (1H, td, J = 1.6 Hz, 10.  
0 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 1.3 Hz, 7.9 Hz), 11.60 (1  
H, br s);

3) N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェ  
ニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テ  
トラフルオロエチキシ)ベンジル]エチル]-5, 6-ジヒ  
ドロナフタレン-1-カルボキシミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェ  
ニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエ  
キシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.203 g  
(0.562ミリモル)、5, 6-ジヒドロナフタレン-  
1-カルボン酸 98 mg (0.562ミリモル)、1-ヒド  
ロキシベンゾトリアゾール水和水和物 86 mg (0.56  
ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1  
-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジ  
ミド・塩酸塩 0.11 g (0.56ミリモル) を加え、  
室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭  
酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウム  
で乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。  
得られた残留物をジソプロピルエーテル-ヘキサンより  
結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.24  
2 g 収率 83%

mp 165-166°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 2.18-2.28  
(2H, m), 2.70-2.85 (3H, m), 3.01 (1H, dd, J = 4.5  
Hz, 14.3 Hz), 3.57 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.59-4.73  
(1H, m), 5.04 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.67 (1H, d, J  
= 8.2 Hz), 5.89 (1H, t, J = 2.8 Hz, 53.1 Hz), 6.00  
(1H, td, J = 9.3 Hz, 9.4 Hz), 6.34 (1H, d, J = 1  
0.0 Hz), 6.85 (1H, d, J = 6.6 Hz), 6.99-7.14 (7H,  
m), 7.31 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.43 (2H, dd, J = 5.  
4 Hz, 8.8 Hz); IR (KBr) 3266, 1640, 1514, 1209, 11  
23 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>F<sub>8</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 64.99; H,  
4.67; N, 2.71. Found: C, 65.05; H, 4.66; N, 2.75.

#### 【0256】実施例 124

N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-  
2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフル

オロエトキシ]ベンジル]エチル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキシミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.259g (0.717ミリモル)、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキシミド 0.14g (0.72ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物 0.11g (0.72ミリモル)をアセトニトリル10ml中で撹拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.14g (0.72ミリモル)を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテルヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.339g 収率 89%

mp 194-195°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.41-1.63 (4H, m), 1.71-1.80 (2H, m), 2.57-2.63 (2H, m), 2.72 (1H, dd, J = 10.9 Hz, 14.5 Hz), 2.73-2.79 (2H, m), 3.03 (1H, dd, J = 3.8 Hz, 14.4 Hz), 3.52 (1H, d, J = 3.8 Hz), 4.63-4.76 (1H, m), 5.02 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.60 (1H, d, J = 8.8 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.1 Hz), 6.68 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 7.4 Hz), 6.93-7.14 (6H, m), 7.26-7.35 (2H, m), 7.43 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3270, 2926, 1638, 1530, 1514, 1227, 1211, 1125 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>F<sub>8</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 65.28; H, 5.29; N, 2.63. Found: C, 65.23; H, 5.58; N, 2.64.

【0257】実施例125

4-フルオロ-N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキシミド  
(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.165g (0.457ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 87mg (0.46ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物 70mg (0.46ミリモル)をアセトニトリル10ml中で撹拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 87mg (0.46ミリモル)を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテルヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.198g 収率

81%

mp 186-187°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz) δ 2.89 (1H, dd, J = 10.1 Hz, 14.1 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 4.8 Hz, 14.4 Hz), 4.69-4.84 (1H, m), 5.00-5.06 (2H, m), 5.93 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.98-7.57 (13H, m), 7.75 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.06 (1H, d, J = 7.4 Hz); IR (KBr) 3272, 1640, 1624, 1601, 1535, 1512, 1229, 1198, 1127, 835, 760 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>F<sub>8</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 63.04; H, 3.97; N, 2.63. Found: C, 63.05; H, 4.17; N, 2.49.

【0258】実施例126

N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ[a]シクロオクテン-1-カルボキシミド

1) 7, 8, 9, 10-テトラヒドロベンゾ[a]シクロオクテン-5(6H)-オン  
6-フェニルヘキサン酸 26.16g (136.1ミリモル)、N,N-ジメチルホルムアミド 0.1mlのテトラヒドロフラン130ml溶液に室温で塩化オキザリル 17.8ml (204ミリモル)を滴下した後、そのまま0.5時間撹拌した。反応混合物の溶媒を減圧留去し、酸塩化物を黄色液体として得た。塩化アルミニウム 36.3g (272ミリモル)の塩化メチレン250ml懸濁液を撹拌しながら、これに上で得た酸塩化物の塩化メチレン 1.21溶液を3日間かけて滴下した。反応液を氷冷しながら、水を加えて反応をクエンチした。混合物の塩化メチレン層を分離し、水層をジエチルエーテルで抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル = 15/1 = 6/1)、目的物を得た。淡黄色液体 収量 16.91g 収率 71%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.47-1.59 (2H, m), 1.75-1.91 (4H, m), 2.93 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.05 (2H, t, J = 6.6 Hz), 7.16-7.44 (3H, m), 7.65 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 7.7 Hz); IR (neat) 2930, 1667, 1445, 1260, 752 cm<sup>-1</sup>

2) 5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾ[a]シクロオクテン-5-オール

7, 8, 9, 10-テトラヒドロベンゾ[a]シクロオクテン-5(6H)-オン 16.91g (97.05ミリモル)のメタノール100ml溶液に、氷冷下、水素化ほう素ナトリウム 3.67g (97.1ミリモル)を少しずつ加えた後、室温で1時間撹拌した。反応液を水で希釈し、室温で0.5時間撹拌した。生じた沈殿を集めた水で洗浄して、目的物を得た。白色結晶 収量 16.57g 収率 97%

mp 79-80°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 0.87-1.06 (1

H, m), 1.30-1.66 (5H, m), 1.85 (1H, d, J = 2.8 Hz), 1.88-2.00 (1H, m), 2.05-2.22 (1H, m), 2.69-2.86 (2H, m), 5.12-5.21 (1H, m), 7.08-7.30 (3H, m), 7.54 (1H, dd, J = 1.4 Hz, 7.4 Hz); IR (KBr) 3293, 2917, 1451, 1028, 760  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}$ : 0.1420: C, 80.95%; H, 9.17%. Found: C, 80.93%; H, 9.14%.

3) 4-(ヒドロキシメチル)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾ[a]シクロオクテン-5-オール  
5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾ[a]シクロオクテン-5-オール 16.34 g (92.70 ミリモル)とN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン30.8 g (204 ミリモル)のヘキサソル 200 ml 溶液に、氷冷下で1.6 M n-ブチリチウムのヘキサソル溶液 127 ml (204 ミリモル)を滴下した後、35℃で一晩攪拌した。反応混合物を-78℃に冷却した後、砕いたドライアイス40 gを加え、攪拌しながら室温まで昇温した。反応液を水で希釈し、濃硫酸で酸性にした後、酢酸エチルで3回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサソル/酢酸エチル=6/1)に濾し、6, 7, 8, 9, 10, 10a-ヘキサヒドロ-2H-シクロオクタ[c,d][2]ベンゾフラン-2-オンの粗生成物(15.85 g)を黄色液体として得た。水素化リチウムアルミニウム2.97 g (78.4 ミリモル)のテトラヒドロフラン 150 ml 懸濁液に、氷冷下、上で得た液体のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液を氷冷した後、水3 ml、15%水酸化ナトリウム水溶液3 ml、水8 mlを順次滴下して、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、そのまま室温で2時間攪拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた母液の溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサソル/酢酸エチル=6/1-酢酸エチル)、ジソプロピルエーテルより結晶化して目的物を得た。白色結晶 収量11.74 g 収率61%

mp 137-138℃;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  0.66-0.85 (1H, m), 1.24-1.44 (2H, m), 1.55-1.79 (2H, m), 1.93-2.11 (3H, m), 2.76-2.84 (2H, m), 2.94 (1H, s), 3.46 (1H, br s), 4.46 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 11.2 Hz), 5.02 (1H, dd, J = 2.9 Hz, 11.7 Hz), 5.44 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.06-7.23 (3H, m); IR (KBr) 3220, 2922, 1449, 1053, 1009, 754  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2$ : C, 75.69%; H, 8.80%. Found: C, 75.72%; H, 8.99%.

4) 4-[[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]メチル]-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾ[a]シクロオクテン-5-オール

4-(ヒドロキシメチル)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾ[a]シクロオクテン-5-オール 11.51 g (55.80 ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン0.5 g、トリエチルアミン9.33 ml (67.0 ミリモル)のテトラヒドロフラン 70 ml 溶液に、室温でtert-ブチルジメチルクロロシラン9.25 g (61.4 ミリモル)を加え、そのまま一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサソル/酢酸エチル=15/1-9/1)、目的物を得た。無色液体 収量17.90 g 収率100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  0.08 (3H, s), 0.14 (3H, s), 0.91 (9H, s), 1.23-1.57 (2H, m), 1.60-1.77 (2H, m), 1.91-2.06 (2H, m), 2.86 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.93 (1H, br d, J = 4.8 Hz), 4.79 (1H, d, J = 12.4 Hz), 5.04 (1H, d, J = 12.0 Hz), 5.30-5.40 (1H, m), 7.07 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 7.2 Hz), 7.16 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 7.4 Hz); IR (neat) 3412, 2928, 2855, 1472, 1462, 1254, 1073, 835, 779  $\text{cm}^{-1}$

5) tert-ブチル(5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ[a]シクロオクテン-1-イルメトキシ)ジメチルシラン

4-[[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]メチル]-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロベンゾ[a]シクロオクテン-5-オール 17.90 g (55.84 ミリモル)、トリエチルアミン15.6 ml (112 ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン0.68 g (5.58 ミリモル)のセトニトリル 100 ml 溶液に氷冷下、メタンスルホニルクロリド9.59 g (83.8 ミリモル)のセトニトリル 100 ml 溶液を氷冷下滴下した。これに塩化リチウム3.55 g (83.8 ミリモル)を加え、室温で6時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をN, N-ジメチルホルムアミド80 mlにとけし、8-ジエチルシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン16.7 ml (112 ミリモル)を加え、80℃で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサソル/酢酸エチル=15/1)、目的物を得た。無色液体 収量10.94 g 収率65%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  0.10 (6H, s), 0.95 (9H, s), 1.37-1.49 (2H, m), 1.67 (2H, br s), 1.99-2.07 (2H, m), 2.74 (2H, t, J = 5.9 Hz), 4.67 (2H, s), 5.95 (1H, td, J = 6.7 Hz, 11.5 Hz), 6.32 (1H, d, J =

11.2 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 1.3 Hz, 7.5 Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.6 Hz); IR (neat) 2928, 2855, 1472, 1464, 1254, 1111, 1078, 837, 777 cm<sup>-1</sup>

6) 5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ[*a*]シクロオクテン-1-イルメタノール  
tert-ブチル (5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ[*a*]シクロオクテン-1-イルメタノール) ジメチルシラン 10.94 g (36.16 ミリモル) のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液に室温で 1.0 M テトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液 4.3, 4 ml (4.3, 4 ミリモル) を加え、室温で 15 分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 6/1-3/1)。目的物を得た。無色液体 収量 5.499 g 収率 81%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.40-1.52 (2H, m), 1.60-1.74 (3H, m), 2.00-2.11 (2H, m), 2.76 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.68 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.03 (1H, td, J = 6.7 Hz, 11.7 Hz), 6.50 (1H, d, J = 11.6 Hz), 7.14-7.28 (3H, m); IR (neat) 3324, 2926, 2853, 1449, 1065, 1007, 766 cm<sup>-1</sup>

7) 5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ[*a*]シクロオクテン-1-カルボン酸

5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ[*a*]シクロオクテン-1-イルメタノール 5.419 g (28.78 ミリモル) のアセトン 100 ml 溶液に、氷冷下、無水クロム酸 7.20 g (7.2, 0 ミリモル) と濃硫酸 6 ml を水 20 ml に溶解した溶液をゆっくりと滴下し、滴下終了後、室温で 0.5 時間攪拌した。反応液を再び氷冷した後、イソプロパノール 20 ml を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。反応液のアセトンを減圧下留去した後、酢酸エチルに希釈し、水で 3 回洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 2.413 g 収率 4.2%  
mp 164-165°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.46 (2H, br s), 1.72 (2H, br s), 2.03 (2H, br s), 2.81 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.98 (1H, td, J = 7.2 Hz, 11.6 Hz), 6.85 (1H, d, J = 11.8 Hz), 7.29 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 1.4 Hz, 7.8 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 1.4 Hz, 7.8 Hz); IR (KBr) 3080-2520, 1690, 1451, 1408, 1275, 924, 770 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>: C, 77.20; H, 6.98. Found: C, 77.38; H, 7.06.

8) N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)エチル)]エチル]-5, 6,

7, 8-テトラヒドロベンゾ[*a*]シクロオクテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.74 g (0.758 ミリモル), 5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ[*a*]シクロオクテン-1-カルボン酸 0.15 g (0.76 ミリモル), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.12 g (0.76 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.15 g (0.76 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量 0.365 g 収率 86%  
mp 189-190°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.34-1.49 (2H, m), 1.53-1.73 (2H, m), 1.95-2.06 (2H, m), 2.70 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.77 (1H, dd, J = 10.4 Hz, 14.4 Hz), 2.97 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.4 Hz), 3.91 (1H, br s), 4.58-4.71 (1H, m), 5.04 (1H, t, J = 3.7 Hz), 5.80 (1H, td, J = 6.8 Hz, 11.8 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 6.01 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.10 (1H, d, J = 11.8 Hz), 7.00-7.13 (5H, m), 7.17-7.32 (4H, m), 7.41 (2H, dd, J = 5.5 Hz, 8.5 Hz); IR (KBr) 3272, 2928, 1640, 1535, 1514, 1225, 1198, 1128, 777 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>: C, 66.05; H, 5.17; N, 2.57. Found: C, 65.96; H, 5.13; N, 2.55.

[0259] 実施例 127

N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル)エチル]-8-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[*a*]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) 6-メチル-5-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[*a*]シクロヘプテン-6-カルボキサミド

6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[*a*]シクロヘプテン-5-オン 2.4.99 g (15.6, 0 ミリモル) と炭酸ジメチル 4.2 g (46.8 ミリモル) のテトラヒドロフラン 150 ml 溶液に室温で 60% 水素化ナトリウムの流動バフアミン懸濁液 12.5 g (31.2 ミリモル) を加えた後、1 時間加熱還流した。反応液を水に注ぎ、1 N 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1), 5-オキソ-6, 7, 8, 9-テ

トリスヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-6-カルボン酸メチルを黄色液体として得た。上で得た液体のトリスヒドロフラン250ml溶液に氷冷下60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物6.86g (17.2ミリモル)を加え、そのまま0.5時間攪拌した。混合物にヨウ化メチル33.2g (23.4ミリモル)を0℃で加え、室温で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=20/1-6/1)、目的物を得た。淡黄色液体 収量35.13g 収率97%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.49 (3H, s), 1.69-2.08 (3H, m), 2.25-2.38 (1H, m), 2.70-3.00 (2H, m), 3.62 (3H, s), 7.13 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.23-7.46 (3H, m); IR (neat) 2949, 1740, 1686, 1451, 1262, 1236, 1215, 963 cm<sup>-1</sup>

2) 6-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オン  
6-メチル-5-オキシ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-6-カルボン酸メチル35.13g (15.1, 2ミリモル)と濃硫酸50mlの酢酸100ml溶液を110℃で一晩攪拌した。反応液を濃縮した後水に希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=6/1)、目的物を得た。黄色液体 収量25.36g 収率96%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.22 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.51-2.15 (4H, m), 2.85-3.10 (3H, m), 7.19-7.42 (3H, m), 7.67 (1H, dd, J = 1.7 Hz, 7.5 Hz); IR (neat) 2932, 1686, 1597, 1448, 1223, 737 cm<sup>-1</sup>

3) 6-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オール  
6-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オン24.93g (14.3, 1ミリモル)のメタノール150ml溶液に、氷冷下、水素化ほう素ナトリウム5.41g (14.3ミリモル)を少しずつ加えた後、室温で1時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)、目的物を得た。無色液体 収量25.60g 収率100%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 0.85 (1.5H, d, J = 7.0 Hz), 0.90 (1.5H, d, J = 6.8 Hz), 1.52-2.18 (6H, m), 2.59-2.73 (1H, m), 2.92-3.10 (1H, m), 4.61(0.5H, d, J = 2.2 Hz, 6.8 Hz), 4.89 (0.5H, s), 7.05-7.23

(3H, m), 7.28-7.35 (1H, m); IR (neat) 3382, 2924, 1454, 1034, 747 cm<sup>-1</sup>

4) 4-[[[エト-ト-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]メチル]-6-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オール  
6-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オール25.17g (14.2, 8ミリモル)とN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン47.4g (31.4ミリモル)のヘキサン250ml溶液に、氷冷下で1.6Mn-ブチリチウムのヘキサン溶液196ml (31.4ミリモル)を滴下した後、35℃で一晩攪拌した。反応混合物を-78℃に冷却した後、砕いたドライアイス30gを加え、攪拌しながら室温まで昇温した。反応液を水で希釈し、濃硫酸で酸性にした後、酢酸エチルで3回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=6/1)に通し、9-メチル-6, 7, 8, 9, 9a-テトラヒドロシクロペンタ [c,d] [2]ベンゾフラン-2(6H)-オンの粗生成物(9.06g)を黄色液体として得た。水素化リチウムアルミニウム1.70g (44.8ミリモル)のテトラヒドロフラン100ml懸濁液に、氷冷下、上で得た液体のテトラヒドロフラン80ml溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液を氷冷した後、水1.5ml、15%水酸化ナトリウム水溶液1.5ml、水4mlを順次滴下して、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、そのまま室温で2時間攪拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた母液の溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=6/1-1/2)に通し、4-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オールの粗生成物(8.762g)を無色液体として得た。上で得た液体、4-N, N-ジメチルアミノピリジン0.2g、トリエチルアミン4.9ml (53.7ミリモル)のテトラヒドロフラン100ml溶液に、室温でエト-ト-ブチルジメチルクロシラン7.42g (49.2ミリモル)を加え、そのまま一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1-6/1)、目的物を得た。無色液体 収量14.43g 収率32%  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 0.08-0.13 (6H, m), 0.91-1.16 (2H, m), 1.39-2.11 (5H, m), 2.54-2.70 (2H, m), 3.18-3.33 (1H, m), 4.57-5.11 (3H, m), 7.04-7.14 (3H, m); IR (neat) 3416, 2955, 2928, 2857, 1472, 1462, 1256, 1070, 837, 775 cm<sup>-1</sup>

5) tert-ブチル (8-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-イルメトキシ) ジメチルシラン

4- [[ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシメチル]-6-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オール 1.4, 43 g (45.02ミリモル)、トリエチルアミン 7.53 ml (54.0ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0.55 g (4.50ミリモル) のアセトニトリル 50 ml 溶液に氷冷下、メタンスルホニルクロリド 5.67 g (49.5ミリモル) のアセトニトリル 1.0 ml 溶液を氷冷下滴下した。これに塩化リチウム 2.86 g (6.75ミリモル) を加え、室温で6時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をN, N-ジメチルホルムアミド 50 ml に溶かし、1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0]-7-ウンテン-3, 5 ml (90.0ミリモル) を加え、80°Cで一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 50/1)、目的物を得た。無色液体 収量 5.608 g 収率 41.1%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 0.10 (6H, s), 0.94 (9H, s), 1.92-2.17 (4H, m), 2.00 (3H, s), 2.60 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.70 (2H, s), 6.32 (1H, s), 7.04-7.15 (2H, m), 7.32 (1H, d, J = 7.8 Hz); IR (neat) 2928, 2857, 1254, 1109, 1078, 835, 775 cm<sup>-1</sup>

6) 8-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-イルメタノール

tert-ブチル (8-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-イルメトキシ) ジメチルシラン 5.94 g (18.49ミリモル) のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液に室温で1.0 M テトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液 2.5 ml (2.2ミリモル) を加え、室温で15分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 6/1)、目的物を得た。無色液体 収量 3.00 g 収率 8.6%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.59 (1H, t, J = 6.0 Hz), 1.99-2.19 (4H, m), 2.01 (3H, d, J = 1.6 Hz), 2.62 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.69 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.47 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.11-7.24 (3H, m); IR (neat) 3333, 2928, 1454, 1019, 791 cm<sup>-1</sup>

7) 8-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸

8-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-イルメタノール 2.939 g (15.61ミリモル) のアセトニトリル 50 ml 溶液に、氷冷下、無水クロム酸 3.90 g (39.0ミリモル) と濃硫酸 3 ml を水 10 ml に溶解した溶液をゆっくりと滴下し、滴下終了後、室温で0.5時間攪拌した。反応液を再び氷冷した後、イソプロパノール 10 ml を加え、そのまま0.5時間攪拌した。反応液のアセトニトリルを減圧留去した後、酢酸エチルに希釈し、水で3回洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.086 g 収率 3.4%

mp 139-140°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.96-2.21 (4H, m), 2.05 (3H, d, J = 1.4 Hz), 2.63 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.90 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.19 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.38 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.90 (1H, d, J = 1.3 Hz, 7.9 Hz); IR (KBr) 3055-2530, 1682, 1449, 1310, 1298, 1277, 1262 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>: C, 77.20; H, 6.98. Found: C, 77.25; H, 7.00.

8) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-8-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.272 g (0.753ミリモル)、8-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 0.15 g (0.753ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物 0.12 g (0.753ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 0.14 g (0.753ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通過した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.365 g 収率 8.9%

mp 149-150°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.86 (3H, s), 1.96-2.14 (4H, m), 2.58 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.78 (1H, dd, J = 10.1 Hz, 14.5 Hz), 2.97 (1H, dd, J = 4.6 Hz, 14.4 Hz), 3.93 (1H, br s), 4.57-4.70 (1H, m), 5.03 (1H, s), 5.87 (1H, t, J = 3.0 Hz, 5.2, 9 Hz), 5.89 (1H, s), 6.14 (1H, s), 6.99-7.33 (9H, m), 7.42 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.4 Hz); IR (KBr) 3266, 2938, 1638, 1512, 1198, 1128 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>F<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 66.05; H, 5.17; N, 2.57. Found:



C, 66.02; H, 5.28; N, 2.57.

【0260】実施例128

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピン-6-カルボキサミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.221 g (0.612ミリモル), 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピン-6-カルボン酸 0.12 g (0.61ミリモル), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物 94 mg (0.61ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.12 g (0.61ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジソプロピルエーテルへキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.261 g 収率 79% mp 147-148°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 2.04-2.17 (2H, m), 2.82 (1H, dd, J = 9.9 Hz, 14.7 Hz), 2.95 (1H, dd, J = 5.0 Hz, 15.0 Hz), 3.84 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.05-4.22 (2H, m), 4.27 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.58-4.70 (1H, m), 5.09 (1H, t, J = 3.1 Hz), 5.86 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.0 Hz), 6.97-7.13 (7H, m), 7.26 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.42 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.6 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 2.1 Hz, 7.5 Hz), 7.94 (1H, br d, J = 7.0 Hz). IR (KBr) 3283, 1636, 1547, 1512, 1304, 1264, 1229, 1204, 1125, 1044 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>F<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: C, 60.34; H, 4.50; N, 2.61. Found: C, 60.43; H, 4.46; N, 2.82.

【0261】実施例129

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]カルバミン酸エチル (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 1.604 g (4.439ミリモル)と炭酸水素ナトリウム 0.75 g (8.88ミリモル)をテトラヒドロフラン 30 ml 中で攪拌しながらクロロ炭酸エチル 0.47 ml (4.88ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジソプロピルエーテルへキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 1.696 g 収率 88% mp 113-114°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.16 (3H,

t, J = 6.9 Hz), 2.68 (1H, dd, J = 9.8 Hz, 14.6 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 5.2 Hz, 14.6 Hz), 3.01 (1H, br s), 3.95-4.17 (3H, m), 4.71 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.93 (1H, s), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.95-7.14 (5H, m), 7.27 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.38 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.7 Hz); IR (KBr) 3333, 1686, 1541, 1231, 1206, 1132 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>F<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: C, 55.43; H, 4.65; N, 3.23. Found: C, 55.65; H, 4.41; N, 3.15.

【0262】実施例130

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]カルバミン酸 tert-ブチル (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 2.085 g (5.771ミリモル)と炭酸 tert-ブチル 1.51 g (6.92ミリモル)をテトラヒドロフラン 50 ml 中で、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧留去し、得られた残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 2.555 g 収率 96% mp 145-146°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.35 (9H, s), 2.63-2.85 (2H, m), 3.25 (1H, br s), 4.00-4.12 (1H, m), 4.56 (1H, br d, J = 8.8 Hz), 4.92 (1H, br s), 5.89 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.1 Hz), 6.97-7.11 (5H, m), 7.27 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.38 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.4 Hz); IR (KBr) 3357, 1682, 1532, 1211, 1123 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>F<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: C, 57.27; H, 5.24; N, 3.04. Found: C, 57.29; H, 5.20; N, 2.96.

【0263】実施例131

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド 1) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル 4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)トルエン 6.73 g (32.3ミリモル), N-ブモスクシンイミド 5.75 g (32.3ミリモル), 2, 2'-アゾビス(イソブチロニリル) 0.2 g の四塩化炭素 30 ml 溶液を 0.5 時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、白色沈殿を濾過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。集めた母液の溶媒を減圧留去して、4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジルプロピルの粗生成物を淡黄色液体として得た。(4-フルオロベンゾイル)酢酸エチル 6.177 g

(2.9.39ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン 0.1 ml 溶液に氷冷下6.0%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁液1.18g (2.9.4ミリモル)を加え、そのまま0.5時間攪拌した。これにて得た4-

(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジルプロミドの1, 2-ジメトキシエタン10 ml 溶液を室温で加え、室温で8時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1-9/1)、ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量8.228g 収率7.6%

mp 67-68°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.32 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.55 (1H, t, J = 7.3 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 7.08-7.26 (6H, m), 7.98 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.9 Hz); IR (KBr) 1725, 1676, 1599, 1512, 1304, 1281, 1242, 1215, 1202, 1186, 1155, 1115, 1098, 843  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{O}_4$ : C, 57.70; H, 4.12. Found: C, 57.70; H, 4.22.

2) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル塩化亜鉛5.15g (3.7.8ミリモル)をジエチルエーテル80 ml 中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム2.86g (7.5.6ミリモル)を室温で加え、そのまま2時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル7.865g (1.8.89ミリモル)のジエチルエーテル30 ml 溶液を室温で加え、そのまま2時間攪拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=6/1-3/1)、目的物を得た。無色液体 収量7.687g 収率9.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  0.91 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.88-3.03 (4H, m), 3.88 (2H, dq, J = 1.7 Hz, 7.1 Hz), 5.02 (1H, t, J = 3.3 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 7.05 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.08 (4H, s), 7.37 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.8 Hz); IR (neat) 3468, 1725, 1508, 1306, 1277, 1190, 1159, 1123, 837  $\text{cm}^{-1}$

3) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル

1.8.89ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン 0.1 ml 溶液に氷冷下6.0%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁液1.18g (2.9.4ミリモル)を加え、そのまま0.5時間攪拌した。これにて得た4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジルプロピオン酸エチル7.556g (1.8.06ミリモル)のメタノール30 ml 1-テトラヒドロフラン30 ml 溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液3.6.1 ml (3.6.1ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1N塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量6.260g 収率8.9%

mp 128-129°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  2.91-3.07 (3H, m), 5.05 (1H, s), 5.88 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 5.3.1 Hz), 7.04 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.07 (4H, s), 7.35 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.5 Hz); IR (KBr) 3630, 3200-2480, 1698, 1512, 1283, 1233, 1190, 1128, 1100, 839  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_5\text{O}_4$ : C, 55.39; H, 3.87. Found: C, 55.42; H, 3.71.

4) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸5.072g (1.2.99ミリモル)のテトラヒドロフラン40 ml 溶液にトリエチルアミン2.72 ml (1.9.5ミリモル)、ジフェニルホスホルアジド3.93g (1.4.3ミリモル)を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量4.673g 収率9.3%

mp 154-155°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  2.18-2.35 (2H, m), 4.24 (1H, dt, J = 5.4 Hz, 8.7 Hz), 5.05 (1H, br s), 5.80 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.1 Hz), 7.05 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.36 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3258, 1736, 1510, 1231, 1213, 1192, 1128, 1105  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 55.82; H, 3.64; N, 3.62. Found: C, 55.89; H, 3.63; N, 3.44.

5) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン4.485g

(11.58ミリモル)と水酸化ナトリウム1.85g (46.3ミリモル)をエタノール30ml-水2ml中で、6時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲル(APSタイプ)カラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサノール/酢酸エチル=3/1-酢酸エチル)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサノールで結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量3.447g 収率82%

mp 78-79°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 2.36 (1H, d, J = 10.5 Hz, 13.7 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 3.0 Hz, 13.8 Hz), 3.26 (1H, ddd, J = 3.5 Hz, 4.9 Hz, 10.2 Hz), 4.65 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.90 (1H, t, J = 3.0 Hz, 53.1 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.14 (4H, s), 7.37 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.4 Hz); IR (KBr) 3360, 2740, 1508, 1275, 1231, 1215, 1192, 1119, 1096, 1040, 856 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>F<sub>8</sub>N O<sub>2</sub>: C, 56.51; H, 4.46; N, 3.88. Found: C, 56.52; H, 4.41; N, 3.66.

6) 4-フルオロ-N-[(1R,2S)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-1,1,2,2-テトラフルオロエチキシル)ベンジル]エチルナフタレン-1-カルボキサミド (1R,2S,2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(1,1,2,2-テトラフルオロエチキシル)フェニル]プロパン-1-オール0.163g (0.451ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸86mg (0.45ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物6.9mg (0.45ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩86mg (0.45ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサノールで結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.212g 収率88%

mp 192-193°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz) δ 2.87 (1H, dd, J = 10.4 Hz, 14.4 Hz), 2.97 (1H, dd, J = 4.8 Hz, 13.8 Hz), 4.68-4.82 (1H, m), 5.01-5.08 (2H, m), 5.94 (1H, t, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.99-7.12 (6H, m), 7.19-7.26 (3H, m), 7.41-7.58 (4H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.07 (1H, d, J = 7.8 Hz); IR (KBr) 3285, 1644, 1628, 1601, 1535, 1508, 1314, 1264, 1233, 1200, 1127, 1113, 1094, 837 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>F<sub>8</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 63.04; H, 3.97; N, 2.63. Found: C, 62.98; H, 3.86; N, 2.60.

【0264】実施例132

4-フルオロ-N-[(1R,2S)-2-(4-フルオ

ロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

1) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル (4-フルオロベンゾイル) 酢酸エチル4.530g (21.55ミリモル)の1,2-ジメトキシエタン50ml溶液に氷冷下60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物0.86g (21.6ミリモル)を加え、そのまま0.5時間攪拌した。3-(トリフルオロメトキシ)ベンジルプロミド5.50g (21.6ミリモル)の1,2-ジメトキシエタン10ml溶液を室温で加え、室温で8時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサノール/酢酸エチル=15/1-9/1)、ヘキサノールで結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量6.824g 収率82%

mp 56-57°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.34 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.55 (1H, t, J = 6.6 Hz), 7.03-7.16 (5H, m), 7.28 (1H, dt, J = 0.7 Hz, 7.7 Hz), 7.98 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.9 Hz); IR (KBr) 1717, 1686, 1599, 1271, 1258, 1236, 1217, 1177, 1152 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>29</sub>H<sub>19</sub>F<sub>8</sub>O<sub>4</sub>: C, 59.38; H, 4.20. Found: C, 59.33; H, 4.38.

2) (2R,3R,3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル

塩化亜鉛4.65g (34.1ミリモル)をジエチルエーテル50ml中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム2.58g (68.3ミリモル)を室温で加え、そのまま2時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除去(ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル6.559g (17.07ミリモル)のジエチルエーテル30ml溶液を室温で加え、そのまま2時間攪拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサノール/酢酸エチル=6/1-3/1)、目的物を得た。無色液体 収量6.574g 収率100% <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 0.93 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.89 (1H, d, J = 2.8 Hz), 2.91-3.07 (3H, m), 3.88 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.02 (1H, t, J = 3.6 Hz),

6.95-7.11 (5H, m), 7.25 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.37 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.4 Hz); IR (neat) 3445, 1728, 1715, 1512, 1260, 1219, 1161, 839  $\text{cm}^{-1}$

3) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]プロピオン酸  
(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル6.391 g (16.54ミリモル)のメタノール30 ml-テトラヒドロフラン20 ml溶液に1 N水酸化ナトリウム水溶液33.1 ml (33.1ミリモル)を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1 N塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量5.055 g 収率85%

mp 108-110°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  2.90-3.10 (3H, m), 5.06 (1H, s), 6.95-7.11 (5H, m), 7.25 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.36 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.8 Hz); IR (KBr) 3343, 3020-2550, 1694, 1516, 1283, 1258, 1238, 1225, 1165, 837  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{O}_4$ : C, 56.99; H, 3.94. Found: C, 56.98; H, 3.85.

4) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]プロピオン酸4.649 g (12.98ミリモル)のテトラヒドロフラン50 ml溶液にトリエチルアミン2.71 ml (19.5ミリモル)、ジエチルホスホリルアジド3.93 g (14.3ミリモル)を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量4.330 g 収率9.4%  
mp 145-146°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  2.21-2.37 (2H, m), 4.26 (1H, dt, J = 6.1 Hz, 8.3 Hz), 5.11 (1H, br s), 5.80 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.87 (1H, s), 6.96 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.09-7.19 (3H, m), 7.28-7.39 (3H, m); IR (KBr) 3248, 1736, 1516, 1256, 1227, 1163  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_5$ : C, 52.47; H, 3.69; N, 3.94. Found: C, 52.54; H, 3.73; N, 4.01

5) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロパン-1-オール  
(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-

[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン4.071 g (11.46ミリモル)と水酸化ナトリウム1.83 g (45.8ミリモル)をエタノール30 ml-水2 ml中で、6時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲル (APSタイプ)カラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-酢酸エチル)、目的物を得た。淡黄色液体 収量3.722 g 収率9.9%  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  2.38 (1H, dd, J = 10.3 Hz, 13.9 Hz), 2.82 (1H, dd, J = 3.3 Hz, 13.9 Hz), 3.27 (1H, ddd, 3.4 Hz, 4.8 Hz, 10.3 Hz), 4.65 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.01-7.13 (5H, m), 7.27-7.42 (3H, m); IR (neat) 2260-2860, 1508, 1260, 1217, 1159  $\text{cm}^{-1}$

6) 4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロパン-1-オール0.247 g (0.750ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸0.14 g (0.75ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物0.11 g (0.75ミリモル)をアセトニトリル10 ml中で撹拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.14 g (0.75ミリモル)を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通して、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.262 g 収率7.0%  
mp 189-190°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ - $\text{DMSO}-d_6$ , 200MHz)  $\delta$  2.90 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 14.3 Hz), 3.04 (1H, dd, J = 4.3 Hz, 14.1 Hz), 4.67-4.81 (1H, m), 5.00 (1H, t, J = 4.0 Hz), 5.21 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.99-7.34 (8H, m), 7.39-7.57 (5H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.06 (1H, d, J = 7.2 Hz); IR (KBr) 3268, 1624, 1624, 1601, 1537, 1512, 1269, 1227, 1173, 835, 760  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_5$ : C, 64.67; H, 4.02; N, 2.79. Found: C, 64.58; H, 4.05; N, 2.59.

【0265】実施例133

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]エチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]

プロパン-1-オール 0.239 g (0.726 ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[*a*]シクロヘプテン-1-カルボン酸 0.14 g (0.73 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.11 g (0.73 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩 0.14 g (0.73 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジソプロピルエーテルへヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶

収量 0.274 g 収率 76%

mp 177-178°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz) δ 1.91-2.04 (2H, m), 2.18-2.27 (2H, m), 2.68 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.78-2.96 (2H, m), 4.60-4.74 (1H, m), 4.93 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.98 (1H, t, J = 3.7 Hz), 5.88 (1H, td, J = 5.3 Hz, 11.9 Hz), 6.18 (1H, d, J = 12.2 Hz), 6.73 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 1.9 Hz, 7.3 Hz), 7.01-7.16 (7H, m), 7.26 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.49 (2H, d, J = 5.5 Hz, 8.5 Hz); IR (KBr) 3268, 1640, 1539, 1512, 1269, 1221, 1153 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>: C, 67.33; H, 5.04; N, 2.80. Found: C, 67.22; H, 4.98; N, 2.78.

#### 【0266】実施例 134

4-フルオロ-N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

1) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロピオン酸エチル (4-フルオロベンゾイル)酢酸エチル 4.140 g (19.70 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン 50 ml 溶液に氷冷下 60% 水酸化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 0.79 g (19.7 ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。4-(トリフルオロメチル)ベンジルプロミド 5.02 g (19.7 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン 10 ml 溶液を室温に加え、室温で 8 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1-9/1)、ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 5.869 g 収率 78%

mp 53.5-54.5°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.32 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.54 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.1

0 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.12 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.98 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 9.0 Hz); IR (KBr) 1732, 1682, 1597, 1507, 1325, 1273, 1236, 1152, 1101, 851 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: C, 59.38; H, 4.20. Found: C, 59.38; H, 4.27.

2) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロピオン酸エチル

塩化亜鉛 3.98 g (29.2 ミリモル) をジエチルエーテル 50 ml 中で攪拌しながら水酸化ホウ素ナトリウム 2.21 g (58.4 ミリモル) を室温に加え、そのまま 2 時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き (ジエチルエーテルで洗浄)、水酸化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロピオン酸エチル 5.610 g (14.60 ミリモル) のジエチルエーテル 30 ml 溶液を室温に加え、そのまま 2 時間攪拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水酸化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 6/1-3/1)、目的物を得た。無色液体 収量 5.601 g 収率 99%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 0.91 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.89 (1H, d, J = 2.6 Hz), 2.93-3.03 (3H, m), 3.88 (2H, dq, J = 1.5 Hz, 7.2 Hz), 5.02 (1H, t, J = 3.6 Hz), 7.05 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.09 (4H, s), 7.37 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.4 Hz); IR (neat) 3445, 1728, 1715, 1510, 1264, 1225, 1161, 839 cm<sup>-1</sup>

3) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロピオン酸 (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロピオン酸エチル 5.440 g (14.08 ミリモル) のメタノール 30 ml-1 ートラヒドロフラン 20 ml 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 28.2 ml (28.2 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1 N 塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 4.071 g 収率 80%

mp 111-112°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 2.90-3.10 (3H, m), 5.05-5.08 (1H, m), 7.05 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.08 (4H, s), 7.36 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.8 Hz); IR (KBr) 3343, 3100-2550, 1692, 1514, 1285, 1208, 1163, 839 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>F<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: C,

56.99; H, 3.94. Found: C, 56.97; H, 4.05.

4) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン  
(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]プロピオン酸 3.637 g (10.15ミリモルのテトラヒドロフラン50 ml 溶液にトリエチルアミン 2.12 ml (15.2ミリモル)、ジフェニルホスホリアジド 3.07 g (11.2ミリモル)を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 3.340 g 収率 93%  
mp 163-164°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  2.19-2.35 (2H, m), 4.17-4.29 (1H, m), 4.96 (1H, br s), 5.80 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.02-7.17 (6H, m), 7.36 (2H, d, J = 5.2 Hz, 9.0 Hz); IR (KBr) 3243, 1736, 1510, 1275, 1236, 1150  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{NO}_5$ : C, 57.47; H, 3.69; N, 3.94. Found: C, 57.48; H, 3.58; N, 4.04.

5) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロパン-1-オール  
(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン 3.057 g (8.604ミリモル)と水酸化ナトリウム 1.38 g (34.4ミリモル)をエタノール30 ml + 水 1.5 ml 中で、6時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲル (APSタイプ) カラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-酢酸エチル)、ジソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 2.406 g 収率 85%  
mp 84-85°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  2.36 (1H, d, J = 10.3 Hz, 13.9 Hz), 2.81 (1H, dd, J = 3.3 Hz, 13.5 Hz), 3.26 (1H, ddd, J = 3.3 Hz, 4.8 Hz, 10.3 Hz), 4.65 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.07 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.15 (4H, s), 7.37 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.4 Hz); IR (KBr) 3350-2750, 1508, 1277, 1217, 1194, 1165, 1047  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_5$ : C, 58.36; H, 4.59; N, 4.25. Found: C, 58.43; H, 4.54; N, 4.31.

6) (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]エチル-ナフタレン-1-カルボキシミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.212 g (0.644ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.12 g (0.644ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.10 g (0.644ミリモル)をアセトニトリル 10 ml 中で撹拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.12 g (0.644ミリモル)を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.276 g 収率 86%  
mp 230-231°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ -DMSO- $d_6$ , 200MHz)  $\delta$  2.87 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.6 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.2 Hz), 4.67-4.81 (1H, m), 5.02 (1H, t, J = 4.1 Hz), 5.19 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.99-7.57 (13H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3281, 1644, 1537, 1512, 1269, 1227, 1217, 1175, 835  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{NO}_5$ : C, 64.67; H, 4.02; N, 2.79. Found: C, 64.57; H, 4.02; N, 2.61.

[0267] 実施例 135  
N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]エチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキシミド  
(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.238 g (0.723ミリモル)、6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキシミド 0.14 g (0.723ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.11 g (0.723ミリモル)をアセトニトリル 10 ml 中で撹拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.14 g (0.723ミリモル)を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.279 g 収率 77%  
mp 202-203°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ -DMSO- $d_6$ , 200MHz)  $\delta$  1.91-2.04 (2H, m), 2.18-2.27 (2H, m), 2.68 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.78-2.92 (2H, m), 4.62-4.72 (1H, m), 4.96-5.02 (2H, m), 5.88 (1H, td, J = 5.3 Hz, 11.7 Hz), 6.17 (1H, d, J = 12.2 Hz), 6.74 (1H, d, J = 10.0 Hz), 6.90 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 7.6 Hz), 7.01-7.

15 (6H, m), 7.22 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.50 (2H, d, J = 5.6 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3272, 1640, 1539, 1512, 1269, 1239, 1202, 1159  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{NO}_5$ : C, 67.33; H, 5.04; N, 2.80. Found: C, 67.16; H, 4.94; N, 2.75.

[0268] 実施例 136

N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (10 g, 47.6 ミリモル) と 3-トリフルオロメチルベンジルクロリド (8.33 g, 42.8 ミリモル)、炭酸カリウム (13.2 g, 95.1 ミリモル)、アセトニトリル (200 ml) の混合液を 60°C で 24 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200, 100 ml) で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: トルエン = 1:1-1:2-トルエン) で精製し、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-(3-トリフルオロメチルベンジル)プロピオン酸エチル (10.2 g, 65%) を油状物として得た。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$ : 1736, 1690, 1599, 1331, 1161, 1127, 7.1074.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.38 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.57 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.13 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.35-7.60 (4H, m), 7.95-8.10 (2H, m).

2) 無水塩化亜鉛 (7.4 g, 54.3 ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液に、水素化ほう素ナトリウム (4.11 g, 0.11 モル) を加えて室温で 2 時間攪拌した。不溶物を濾去し、溶液に 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-(3-トリフルオロメチルベンジル)プロピオン酸エチル (10 g, 27.1 ミリモル) のジエチルエーテル (20 ml) 溶液を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸を加えて反応を停止し、酢酸エチル (100 ml) を加えて抽出した。抽出液を水と飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20:1-5:1) で精製して、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-トリフルオロメチルベンジル)プロピオン酸エチル (7.9 g, 79%) を無色油状物として得た。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$ : 1717, 1510, 1329, 1161, 1127, 1074, 839.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.93 (1H, d, J = 2.6 Hz), 2.90-3.12 (3H, m), 3.88 (2H,

q, J = 7.2 Hz), 5.00-5.10 (1H, m), 7.05 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.20-7.55 (6H, m).

3) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-トリフルオロメチルベンジル)プロピオン酸エチル (7.9 g, 21.3 ミリモル) のメタノール (50 ml) 溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (42.7 ml, 42.7 ミリモル) を加えて室温で 3 時間攪拌した。反応液を 1 規定塩酸 (100 ml) で酸性とした後、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去し、残留物をヘキサンとジエチルエーテルの混合液から結晶化させて、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-トリフルオロメチルベンジル)プロピオン酸 (6.20 g, 85%) を得た。

mp 116-118°C

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$ : 3424, 1717, 1678, 1514, 1325, 1238, 8.1128, 1074, 839.

元素分析値  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_5$  として、

計算値: C, 59.65; H, 4.12

実測値: C, 59.55; H, 4.10.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.80-2.95 (1H, m), 2.99 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.15 (1H, d, J = 10.4 Hz), 4.74 (1H, d, J = 6.2 Hz), 5.65-5.90 (1H, br), 7.12 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.32-7.60 (6H, m).

4) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-トリフルオロメチルベンジル)プロピオン酸 (5.85 g, 17.1 ミリモル) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリアルジド (4.78 ml, 22.2 ミリモル) とトリエチルアミン (3.33 ml, 3.9 ミリモル) を加えた。反応液を 4 時間加熱還流し、冷却後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸と飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: 酢酸エチル = 10:1-5:1) で精製して、(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (5.30 g, 91%) を結晶として得た。

mp 177-178°C

元素分析値  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_2$  として、

計算値: C, 60.18; H, 3.86; N, 4.13

実測値: C, 60.20; H, 3.83; N, 4.09.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.30-2.45 (2H, m), 4.20-4.40 (1H, m), 5.11 (1H, brs), 5.80 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.13 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.15-7.60 (6H, m).

5) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (5.30 g, 91%) を結晶として得た。

チル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (4.0 g, 1.1. 8ミリモル) のエタノール (80 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (7.4 ml, 5.9ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (2.97 g, 80%) を得た。

mp 76-77°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup>: 1605.

Anal. Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>F<sub>9</sub>NO: C, 61.34; H, 4.83; N, 4.47

Found: C, 61.19; H, 4.82; N, 4.36.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.42 (1H, dd, J = 13.8, 10.2 Hz), 2.89 (1H, dd, J = 13.8, 3.2 Hz), 3.20-3.38 (1H, m), 4.66 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.00-7.16 (2H, m), 7.22-7.52 (6H, m).

6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44ミリモル) の酢酸エチル (15 ml) 溶液に1-ナフトイルクロリド (282 ml, 1.87ミリモル) および飽和重曹水 (15 ml) を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (582 mg, 87%) を得た。

mp 158-159°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup>: 1638, 1622, 1534.

Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>F<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>: C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00

Found: C, 69.47; H, 4.23; N, 2.97.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.79 (1H, dd, J = 14.4, 11.0 Hz), 2.97 (1H, dd, J = 14.4, 4.0 Hz), 3.93 (1H, s), 4.70-4.90 (1H, m), 5.18 (1H, s), 5.98 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.92-7.08 (2H, m), 7.10-7.30 (3H, m), 7.32-7.80 (8H, m), 7.80-7.96 (2H, m).

#### 【0269】実施例137

4-フルオロ-N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に4-フルオロナフタレ

ンカルボン酸 (274 mg, 1.44ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (358 mg, 1.87ミリモル) および1-ヒドロキシ-1-H-ベンゾトリアゾール (220 mg, 1.44ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (490 mg, 70%) を得た。

mp 193-194°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup>: 1642, 1626, 1601, 1514, 1329.

Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>20</sub>F<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>: C, 66.80; H, 4.15; N, 2.89

Found: C, 66.70; H, 4.11; N, 2.75.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.89 (1H, dd, J = 14.2, 10.6 Hz), 3.09 (1H, dd, J = 14.2, 4.0 Hz), 3.34 (1H, s), 4.70-4.84 (1H, m), 5.06-5.14 (1H, m), 5.98 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.92-7.20 (4H, m), 7.40-7.60 (8H, m), 7.75 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.0 Hz).

#### 【0270】実施例138

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)シクロヘキサンカルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44ミリモル) の酢酸エチル (15 ml) 溶液にシクロヘキサンカルボニルクロリド (288 ml, 2.15ミリモル) および飽和重曹水 (15 ml) を加えて室温で3時間攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (532 mg, 87%) を得た。

mp 190-191°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup>: 1645, 1541, 1516, 1331.

Anal. Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>F<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>: C, 65.24; H, 5.95; N, 3.31

Found: C, 65.27; H, 5.92; N, 3.21.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.00-1.38 (5H, m), 1.50-1.80 (5H, m), 1.84-2.06 (1H, m), 2.78 (1H, dd, J = 14.4, 10.2 Hz), 2.93 (1H, dd, J = 14.4, 4.4 Hz), 3.83 (1H, d, J = 3.2 Hz), 4.30-4.50 (1H, m), 4.97 (1H, br s), 5.42 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.02-7.18 (2H, m), 7.24-7.54 (6H, m).

#### 【0271】実施例139



N-( (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-フェニル酢酸アミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450mg, 1.44ミリモル) のアセトニトリル (30ml) 溶液に4-フェニル-n-酢酸 (236mg, 1.44ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (358mg, 1.87ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (220mg, 1.44ミリモル) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (432mg, 65%) を得た。

mp 110-111°C

IR<sub>ν</sub>max<sup>KBr</sup>cm<sup>-1</sup>: 1644, 1605, 1510.

Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>: C, 67.96; H, 5.48; N, 3.05

Found: C, 67.99; H, 5.63; N, 2.96.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.66-1.90 (2H, m), 1.96-2.16 (2H, m), 2.40-2.56 (2H, m), 2.68-2.96 (2H, m), 3.56 (1H, d, J = 3.8 Hz), 4.32-4.50 (1H, m), 4.90-5.00 (1H, m), 5.46 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.00-7.50 (13H, m).

#### 【0272】実施例140

N-( (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (18g, 85.7ミリモル) と2-トリフルオロメチルベンジルクロリド (15.0g, 77.1ミリモル)、炭酸カリウム (23.7g, 0.17モル)、アセトニトリル (200ml) の混合液を60°Cで10時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、水 (200ml) を加えて酢酸エチル (200ml × 2) で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: トルエン = 1: 1) で精製し、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-(2-トリフルオロメチル)ベンジルプロピオン酸エチル (22.3g, 71%) を油状物として得た。

IR<sub>ν</sub>max<sup>KBr</sup>cm<sup>-1</sup>: 1738, 1690, 1599, 1316, 1159, 1121, 1040, 851.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.11 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.53 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.6

3 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.10 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.20-7.45 (3H, m), 7.64 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.90-8.03 (2H, m).

2) 無水塩化亜鉛 (15.4g, 0.113モル) のジエチルエーテル (200ml) 溶液に、水酸化ほう素ナトリウム (9.5g, 0.226モル) を加えて室温で2時間撹拌した。不溶物を濾去し、母液に3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-(2-トリフルオロメチル)ベンジルプロピオン酸エチル (20.8g, 56.5ミリモル) のジエチルエーテル (50ml) 溶液を加えて室温で1時間撹拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えて反応を停止し、水 (200ml) と酢酸エチル (300ml) を加えて抽出した。抽出液を水と飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20: 1-10: 1) で精製して、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(2-トリフルオロメチル)ベンジルプロピオン酸エチル (16.9g, 82%) を無色油状物として得た。

IR<sub>ν</sub>max<sup>Hot</sup>cm<sup>-1</sup>: 1715, 1607, 1510, 1316, 1225, 1159, 1121, 1040, 839.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.98-3.30 (4H, m), 3.88 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.00-5.10 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 7.4 Hz).

3) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(2-トリフルオロメチル)ベンジルプロピオン酸エチル (16.7g, 45ミリモル) のメタノール (100ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (45ml, 9.0.2ミリモル) を加えて室温で4時間撹拌した。反応液を1規定塩酸 (150ml) で酸性とした後、酢酸エチル (150ml × 2) で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去し、残留物をヘキサンから結晶化させて、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(2-トリフルオロメチル)ベンジルプロピオン酸 (12.6g, 82%) を得た。

mp 158-159°C

IR<sub>ν</sub>max<sup>KBr</sup>cm<sup>-1</sup>: 1694, 1514, 1319, 1227, 1115, 1042, 839.

元素分析値 C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>として、

計算値: C, 59.65; H, 4.12

実測値: C, 59.56; H, 4.07.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.70-2.95 (1H, m), 2.98-3.17 (1H, m), 4.70-4.82 (1H, m), 5.70-5.85 (1H, m), 7.13 (2H, t, J = 9.0 Hz), 7.32-7.50 (4H, m), 7.50-7.70 (2H, m).

4) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(2-トリフルオロメチル)ベンジルプロピオン酸 (12.3g, 35.9ミリモル)

のテトラヒドロフラン(100ml)溶液に、ジフェニルホスホリルアジド(10.0ml, 4.6, 7ミリモル)とトリエチルアミン(7.0ml, 5.0, 3ミリモル)を加え、30分間攪拌した。さらに4時間加熱還流した後、放冷し、水(200ml)を加えて酢酸エチル(200ml)で抽出した。抽出液を1規定塩酸と飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=10:1-5:1)で精製して、(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(11, 8g, 97%)を結晶として得た。

mp 138-140°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1761, 1609, 1514, 1316, 1235, 1154, 1115, 1063, 964, 833.

元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_2$ として、

計算値: C, 60.18; H, 3.86; N, 4.13

実測値: C, 60.18; H, 4.05; N, 4.06.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.20-2.40 (1H, m), 2.50-2.65 (1H, m), 4.18-4.35 (1H, m), 5.09 (1H, brs), 5.84 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.10-7.60 (7H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.4 Hz).

5) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(10, 95g, 3.2, 3ミリモル)のエタノール(200ml)溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液(20ml, 160ミリモル)を加え、4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水(200ml)で希釈し、酢酸エチル(200ml  $\times$  2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(7.56g, 75%)を得た。

mp 57-58°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}$ : C, 61.34; H, 4.83; N, 4.47

Found: C, 61.52; H, 4.78; N, 4.39.

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1607, 1508, 1316.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.34-2.52 (1H, m), 2.90-3.10 (1H, m), 3.30-3.42 (1H, m), 4.74 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.02-7.16 (2H, m), 7.20-7.52 (5H, m), 7.63 (1H, d, J = 7.6 Hz).

6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(450mg, 1.44ミリモル)の酢酸エチル(15ml)溶液に1-ナフトイルクロリド(282mg, 1.87ミリモル)および飽和重

曹水(15ml)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml  $\times$  2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物(536mg, 80%)を得た。

mp 193-194°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1636, 1622, 1607, 1539.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_5\text{NO}_2$ : C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00

Found: C, 69.13; H, 4.37; N, 3.09.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.90-3.20 (2H, m), 3.33 (1H, d, J = 3.0 Hz), 4.80-5.00 (1H, m), 5.12-5.20 (1H, m), 6.07 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.00-7.20 (3H, m), 7.24-7.58 (8H, m), 7.60-7.78 (2H, m), 7.80-7.92 (2H, m).

#### 【0273】実施例141

4-フルオロ-N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(450mg, 1.44ミリモル)のアセトニトリル(30ml)溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸(274mg, 1.44ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド-塩酸塩(358mg, 1.87ミリモル)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(220mg, 1.44ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml  $\times$  2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(548mg, 79%)を得た。

mp 200-201°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1640, 1626, 1601, 1537.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{NO}_2$ : C, 66.80; H, 4.15; N, 2.89

Found: C, 66.67; H, 4.12; N, 2.80.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.98-3.22 (3H, m), 4.80-4.98 (1H, m), 5.14-5.20 (1H, m), 6.04 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.96-7.20 (4H, m), 7.26-7.60 (7H, m), 7.65 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.2 Hz).

#### 【0274】実施例142

N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(2-(トリフルオロメチル)フ

エニル)メチル)エチル)シクロヘキサカルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44 ミリモル) の酢酸エチル (15 ml) 溶液にシクロヘキサカルボニルクロリド (288 ml, 2.15 ミリモル) および飽和重曹水 (15 ml) を加えて室温で3時間攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (434 mg, 87%) を得た。

mp 216-217°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1645, 1607, 1539.

Anal. Calcd for  $C_{23}H_{25}F_4NO_2$ : C, 65.24; H, 5.95; N, 3.31

Found: C, 64.96; H, 5.92; N, 3.19.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.00-1.30 (5H, m), 1.40-1.80 (5H, m), 1.80-2.02 (1H, m), 2.80-3.02 (2H, m), 3.70 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.40-4.60 (1H, m), 4.98-5.06 (1H, m), 5.51 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.00-7.16 (2H, m), 7.20-7.52 (5H, m), 7.79 (1H, d, J = 7.6 Hz).

#### 【0275】実施例143

N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-フェニル酪酸アミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44 ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に4-フェニル-L-酪酸 (236 mg, 1.44 ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (358 mg, 1.87 ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (220 mg, 1.44 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:アセトン = 1:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (501 mg, 76%) を得た。

mp 161-162°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1645, 1537, 1514.

Anal. Calcd for  $C_{28}H_{25}F_4NO_4$ : C, 67.96; H, 5.48; N, 3.05

Found: C, 67.96; H, 5.41; N, 2.94.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.64-1.84 (2H, m), 1.86-2.12 (2H, m), 2.38-2.44 (2H, m), 2.91 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.29 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.40-4.60 (1H, m),

4.98-5.06 (1H, m), 5.51 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.00-7.34 (9H, m), 7.36-7.48 (3H, m), 7.57 (1H, d, J = 7.6 Hz).

#### 【0276】実施例144

N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)メチル)-2-ヒドロキシエチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (20 g, 95.1 ミリモル) と4-フルオロベンジルブロミド (18.0 g, 85.6 ミリモル)、炭酸カリウム (26.3 g, 0.19 モル)、アセトニトリル (300 ml) の混合液を60°Cで2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200, 100 ml) で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:トルエン = 1:1:5) で精製し、2-(4-フルオロベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (19.0 g, 63%) を油状物として得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1732, 1688, 1599, 1510, 1159, 851.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.29 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.01 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.53 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.88-7.30 (6H, m), 7.90-8.08 (2H, m).

2) 無水塩化亜鉛 (15.4 g, 0.113 モル) のジエチルエーテル (200 ml) 溶液に、水素化ほう素ナトリウム (9.5 g, 0.226 モル) を加えて室温で2時間攪拌した。不溶物をろ去し、溶液に2-(4-フルオロベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (18 g, 56.5 ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で1時間攪拌した。米冷下、反応液に1規定塩酸を加えて反応を停止し、水 (200 ml) と酢酸エチル (200 ml) を加えて抽出した。抽出液を水と飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 10:3:1) で精製して、(2RS, 3RS)-2-(4-フルオロベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル (16.8 g, 93%) を無色油状物として得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{NaCl}} \text{cm}^{-1}$ : 1726, 1713, 1605, 1510, 1225, 1159, 1030, 835.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.80-3.02 (4H, m), 3.88 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.99 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.85-7.15 (6H, m), 7.30-7.50 (2H, m).

3) (2RS, 3RS)-2-(4-フルオロベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロ

ピオン酸エチル (16.5 g, 51.5 ミリモル) のメタノール (50 ml) 溶液に、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (51.5 ml, 0.103 モル) を加えて室温で 3 時間撹拌した。反応液を 1 規定塩酸 (130 ml) で酸性とした後、酢酸エチル (200, 100 ml) で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去し、残留物をヘキサンから結晶化させて、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-2-(4-フルオロペンジル)-3-ヒドロキシプロピオン酸 (14.2 g, 9.4%) を得た。

mp 169-170°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1692, 1607, 1510, 1231, 1015, 839, 826.

元素分析値  $C_{18}H_{14}F_2O_5$  として。

計算値: C, 66.75; H, 4.83

実測値: C, 66.76; H, 4.64.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.70-2.95 (2H, m), 3.05 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.60-4.80 (1H, m), 5.65-5.80 (1H, m), 6.97-7.22 (6H, m), 7.30-7.45 (2H, m), 11.80-12.00 (1H, br, OH).

4) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-2-(4-フルオロペンジル)-3-ヒドロキシプロピオン酸 (13.8 g, 47.2 ミリモル) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリアルジド (13.2 ml, 61.4 ミリモル) とトリエチルアミン (9.2 ml, 66.1 ミリモル) を加え、30 分間撹拌した。さらに 4 時間加熱還流した後、放冷し、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸と飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、少量のシリカゲルに通した後、減圧留去した。残留物をヘキサン-酢酸エチルから結晶化させて、(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (12.8 g, 9.4%) を結晶として得た。

mp 197-198°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1738, 1611, 1510, 1231, 1069, 1013, 980, 853.

元素分析値  $C_{18}H_{14}F_2N_2O_5$  として。

計算値: C, 66.43; H, 4.53; N, 4.84

実測値: C, 66.39; H, 4.40; N, 4.79.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.10-2.35 (2H, m), 4.10-4.30 (1H, m), 4.91 (1H, s), 5.79 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.98 (4H, d, J = 7.4 Hz), 7.13 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.30-7.43 (2H, m).

5) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (11.8 g, 41.0 ミリモル) のエタノール (200 ml) 溶液に 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (25.6 ml, 205 ミリモル) を

加え、4 時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (200 ml) で希釈し、酢酸エチル (200 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1, 3-ビス(4-フルオロフェニル)-1-プロパノール (9.3 g, 8.6%) を得た。

mp 66-67°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1603, 1510, 1225.

Anal. Calcd for  $C_{18}H_{14}F_2NO$ : C, 68.43; H, 5.74; N, 5.32

Found: C, 68.30; H, 5.68; N, 5.17.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.32 (1H, dd, J = 13.4, 10.2 Hz), 2.77 (1H, dd, J = 13.4, 3.0 Hz), 3.16-3.30 (1H, m), 4.64 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.90-7.18 (6H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1, 3-ビス(4-フルオロフェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.71 ミリモル) の酢酸エチル (15 ml) 溶液に 1-ナフトイルクロリド (386 ml, 2.56 ミリモル) および飽和重曹水 (15 ml) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: アセトン = 1:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (515 mg, 7.2%) を得た。

mp 199-200°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1640, 1605, 1539, 1510.

Anal. Calcd for  $C_{26}H_{21}F_2N_2O_2$ : C, 74.81; H, 5.07; N, 3.36

Found: C, 74.56; H, 5.04; N, 3.27.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.75 (1H, dd, J = 14.2, 10.6 Hz), 3.01 (1H, dd, J = 14.2, 4.0 Hz), 3.63 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.68-4.84 (1H, m), 5.04-5.10 (1H, m), 5.89 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.92-7.30 (7H, m), 7.32-7.52 (5H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.78-7.92 (2H, m).

[0277] 実施例 145

4-フルオロ-N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)メチル-2-ヒドロキシエチル)-1-ナフトレンカルボキサミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1, 3-ビス(4-フルオロフェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.71 ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に 4-フルオロナフトレンカルボン酸 (325 mg, 1.71 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (491 mg, 2.56 ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリア

ゾール (261 mg, 1.71 ミリモル) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (571 mg, 77%) を得た。

mp 233-234°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1644, 1626, 1601, 1508.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 71.72; H, 4.63; N, 3.22

Found: C, 71.58; H, 4.56; N, 3.12.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.77 (1H, dd,  $J = 14.4, 11.0$  Hz), 3.03 (1H, dd,  $J = 14.4, 4.4$  Hz), 3.42-3.50 (1H, m), 4.64-4.84 (1H, m), 5.04-5.12 (1H, m), 5.84 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.92-7.32 (8H, m), 7.40-7.60 (4H, m), 7.74 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz).

#### 【0278】実施例146

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)メチル)-2-ヒドロキシエチル) シクロヘキサンカルボキサミド

(1RS, 2RS)-2-アミノ-1, 3-ビス(4-フルオロフェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.71 ミリモル) の酢酸エチル (15 ml) 溶液にシクロヘキサンカルボニクロリド (342 ml, 2.56 ミリモル) および飽和重曹水 (15 ml) を加えて室温で3時間撹拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (553 mg, 87%) を得た。

mp 203-204°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1645, 1537, 1512.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ : C, 70.76; H, 6.75; N, 3.75

Found: C, 70.79; H, 6.80; N, 3.63.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.02-1.38 (5H, m), 1.50-1.80 (5H, m), 1.82-2.04 (1H, m), 2.63 (1H, dd,  $J = 14.4, 10.4$  Hz), 2.84 (1H, dd,  $J = 14.4, 4.4$  Hz), 4.06 (1H, d,  $J = 4.0$  Hz), 4.30-4.46 (1H, m), 4.90-4.96 (1H, m), 5.29 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.90-7.14 (8H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

#### 【0279】実施例147

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)メチル)-2-ヒドロキシエチル)-4-フェニル酪氨酸アミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1, 3-ビス(4-フルオロフェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.7

1 ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に4-フェニル-L-酪氨酸 (280 mg, 1.71 ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジミド・塩酸塩 (491 mg, 2.56 ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (261 mg, 1.71 ミリモル) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (523 mg, 75%) を得た。

mp 147-148°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1645, 1609, 1549.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$ : C, 73.33; H, 6.15; N, 3.42

Found: C, 73.34; H, 6.09; N, 3.35.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.70-1.90 (2H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.44-2.58 (2H, m), 2.62 (1H, dd,  $J = 14.4, 10.4$  Hz), 2.80 (1H, dd,  $J = 14.4, 4.4$  Hz), 3.74 (1H, s), 4.32-4.48 (1H, m), 4.90-4.98 (1H, m), 5.32 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 6.84-7.16 (8H, m), 7.20-7.42 (5H, m).

#### 【0280】実施例148

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(メチルオキシ)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (20 g, 95.1 ミリモル) と4-メトキシベンジルクロリド (11.6 ml, 85.6 ミリモル)、炭酸カリウム (26.3 g, 0.19 モル)、アセトニトリル (300 ml) の混合液を60°Cで6時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、水 (300 ml) を加えて酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1-5 : 1) で精製し、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-(4-メトキシベンジル) プロピオン酸エチル (26.6 g, 85%) を油状物として得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{NaCl}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1734, 1686, 1597, 1514, 1250, 1179, 1159, 1034, 849, 824.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.13 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.26 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz), 3.76 (3H, s), 4.10 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 4.53 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 6.79 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 6.95-7.20 (3H, m), 7.90-8.10 (2H, m). 2) 塩化亜鉛 (2.1. 2g, 0.156 モル) のジエチルエーテル (200 ml) 溶液に、水素化ほう素ナトリウム (13.1 g, 0.31 モル) を加えて室温で2時間撹拌した。不溶物を濾去し、濾液に3-(4-フルオ

ロフェニル)-3-オキソ-2-(4-メトキシベンジル)プロピオン酸エチル(25.7g, 77.8ミリモル)のジエチルエーテル(50ml)溶液を加えて室温で1時間攪拌した。冷却下、反応液に1規定塩酸を加えて反応を停止し、水(200ml)と酢酸エチル(200ml)を加えて抽出した。抽出液を水と飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1-3:1)で精製して、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-メトキシベンジル)プロピオン酸エチル(2.3g, 9.0%)を無色油状物として得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1726, 1607, 1512, 1248, 1223, 1179, 1034, 839.  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.85-3.00 (3H, m), 3.76 (3H, s, OMe), 3.89 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 4.95-5.07 (1H, m), 6.70-6.88 (2H, m), 6.9-7.12 (4H, m), 7.30-7.47 (2H, m).

3) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-メトキシベンジル)プロピオン酸エチル(22.8g, 68.6ミリモル)のメタノール(100ml)溶液に、2規定水素化ナトリウム水溶液(69ml, 0.137モル)を加えて室温で4時間攪拌した。反応液を6規定塩酸で酸性とした後、水(300ml)を加え、酢酸エチル(200ml)×2)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去し、残留物をヘキサンとジエチルエーテルの混合液から結晶化させて、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-メトキシベンジル)プロピオン酸(14.8g, 71%)を得た。

mp 96-98°C  
 $IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1690, 1611, 1514, 1254, 1235, 1036, 837.

元素分析値  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FO}_4$  として、  
 計算値: C, 67.10; H, 5.63  
 実測値: C, 67.11; H, 5.65.  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.70-2.90 (2H, m), 2.95-3.10 (1H, m), 3.70 (3H, s), 4.60-4.75 (1H, m), 5.60-5.75 (1H, m), 6.79 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.00-7.20 (4H, m), 7.30-7.45 (2H, m), 11.80-11.95 (1H, br, OH).  
 4) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-メトキシベンジル)プロピオン酸(13.7g, 45.0ミリモル)のテトラヒドロフラン(150ml)溶液に、ジフェニルホスホリルアジド(12.6ml, 5.8.5ミリモル)とトリエチルアミン(8.78ml, 6.3.0ミリモル)を加え、30分間攪拌した。さらに4時間加熱還流した後、放冷し、水(200ml)を加えて酢酸エチル(200ml)で抽出した。抽出液を1規定塩酸と飽和重曹水で

洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=4:1-2:1)で精製して、(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-(メチルオキシ)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン(13.0g, 9.6%)を結晶として得た。

mp 125-126°C  
 $IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1738, 1613, 1514, 1248, 1107, 1036, 845, 824.  
 元素分析値  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FNO}_3 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$  として、  
 計算値: C, 66.77; H, 5.44; N, 4.58  
 実測値: C, 66.57; H, 5.31; N, 4.49.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.10-2.30 (3H, m), 3.78 (3H, s), 4.10-4.30 (1H, m), 4.94 (1H, brs), 5.78 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 6.78-6.90 (2H, m), 6.90-7.00 (2H, m), 7.07-7.20 (2H, m), 7.30-7.45 (2H, m).

5) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-(メチルオキシ)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン(12.8g, 42.5ミリモル)のエタノール(200ml)溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液(26.6ml, 210ミリモル)を加え、4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水(200ml)で希釈し、酢酸エチル(200ml)×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(メチルオキシ)フェニル)-1-プロパノール(10.08g, 8.6%)を得た。

mp 78-79°C  
 $IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1611, 1603, 1584, 1512.  
 Anal. Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FNO}_2$ : C, 69.80; H, 6.59; N, 5.09.

Found: C, 69.69; H, 6.65; N, 5.00.  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.27 (1H, dd,  $J = 13.8, 10.4$  Hz), 2.72 (1H, dd,  $J = 13.8, 3.2$  Hz), 3.16-3.28 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.65 (1H, d,  $J = 4.6$  Hz), 6.78-6.86 (2H, m), 7.00-7.12 (4H, m), 7.32-7.72 (2H, m).

6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(メチルオキシ)フェニル)-1-プロパノール(450mg, 1.64ミリモル)の酢酸エチル(15ml)溶液に1-ナフトイルクロリド(369ml, 2.45ミリモル)および飽和重曹水(15ml)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml)×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物(622mg)

g, 8.9%)を得た。

mp 198-199°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1640, 1611, 1541, 1510.

Anal. Calcd for  $C_{27}H_{24}FNO_3$ : C, 75.51; H, 5.63; N, 3.26

Found: C, 75.25; H, 5.88; N, 3.18.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.69 (1H, dd, J = 14.2, 10.6 Hz), 3.01 (1H, dd, J = 14.2, 4.0 Hz), 3.80 (3H, s), 3.93 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.70-4.88 (1H, m), 5.02-5.10 (1H, m), 5.82 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.00-7.20 (4H, m), 7.20-7.52 (6H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.80-7.92 (2H, m).

【0281】実施例149

4-フルオロ-N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(メチルオキシ)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(メチルオキシ)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.64ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (311 mg, 1.64ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (470 mg, 2.43ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (250 mg, 1.64ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (558 mg, 7.6%) を得た。

mp 210-211°C  
 $IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1640, 1624, 1599, 1539, 1512.  
 Anal. Calcd for  $C_{27}H_{23}F_3NO_3$ : C, 72.47; H, 5.18; N, 3.13  
 Found: C, 72.39; H, 5.08; N, 3.01.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.70 (1H, dd, J = 14.4, 10.8 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 14.4, 4.0 Hz), 3.80 (3H, s), 3.84 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.66-4.84 (1H, m), 5.02-5.10 (1H, m), 5.81 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.92-7.22 (6H, m), 7.40-7.60 (4H, m), 7.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.0 Hz).

【0282】実施例150

N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(メチルオキシ)フェニル)メチル)エチル)シクロヘキサカルボキサミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(メチルオキシ)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.64ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に4-フェニル-N-酸 (268 mg, 1.64ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (470 mg, 2.43ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (250 mg, 1.64ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: アセトン = 1 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (575 mg, 8.3%) を得た。

mp 130-131°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1645, 1607, 1512.

Anal. Calcd for  $C_{26}H_{25}FNO_3$ : C, 74.09; H, 6.70; N, 3.32  
 Found: C, 74.05; H, 6.82; N, 3.24.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.70-1.90 (2H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.40-2.62 (3H, m), 2.80 (1H, dd, J = 14.2, 4.4 Hz), 3.72 (3H, s), 4.05 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.32-4.48 (1H, m), 4.88-4.98 (1H, m), 5.27 (1H, d,

ニル)-3-(4-(メチルオキシ)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.64ミリモル) の酢酸エチル (15 ml) 溶液にシクロヘキサカルボニクロリド (328 ml, 2.45ミリモル) および飽和重曹水 (15 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (529 mg, 8.4%) を得た。

mp 193-194°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1647, 1539, 1512.

Anal. Calcd for  $C_{25}H_{25}FNO_3$ : C, 71.66; H, 7.32; N, 3.63  
 Found: C, 71.57; H, 7.40; N, 3.55.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.02-1.40 (5H, m), 1.54-1.80 (5H, m), 1.88-2.08 (1H, m), 2.56 (1H, dd, J = 14.4, 10.2 Hz), 2.82 (1H, dd, J = 14.4, 5.2 Hz), 3.78 (3H, s), 4.30-4.50 (1H, m), 4.45 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.88-4.92 (1H, m), 5.24 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.81 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.98-7.10 (4H, m), 7.28-7.40 (2H, m).

【0283】実施例151

N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(メチルオキシ)フェニル)メチル)エチル)-4-フェニル酪氨酸アミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(メチルオキシ)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.64ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に4-フェニル-N-酪氨酸 (268 mg, 1.64ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (470 mg, 2.43ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (250 mg, 1.64ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: アセトン = 1 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (575 mg, 8.3%) を得た。

mp 130-131°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1645, 1607, 1512.

Anal. Calcd for  $C_{26}H_{25}FNO_3$ : C, 74.09; H, 6.70; N, 3.32  
 Found: C, 74.05; H, 6.82; N, 3.24.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.70-1.90 (2H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.40-2.62 (3H, m), 2.80 (1H, dd, J = 14.2, 4.4 Hz), 3.72 (3H, s), 4.05 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.32-4.48 (1H, m), 4.88-4.98 (1H, m), 5.27 (1H, d,

J = 7.2 Hz), 6.79 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.96-7.14 (6H, m), 7.16-7.40 (5H, m).

【0284】実施例15

N-[(1RS, 2SR)-1-(4-シアノベンジル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]カルバミン酸tert-ブチル  
1) 2-(4-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル  
(4-フルオロベンゾイル) 酢酸エチル 15, 3.0 g (7.2, 7.9 ミリモルの), 1, 2-ジメトキシエタン 100 ml 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動バ  
ラフィン懸濁物 2.91 g (7.2, 8 ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。4-シアノベンジル  
プロミド 14, 3 g (7.2, 8 ミリモルの), 1, 2-ジメトキシエタン 50 ml 溶液を室温で加え、室温で 4 時  
間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶  
媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラム  
クロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/トルエン =  
1/1-1/1.5), ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 2.0, 6  
0 g 収率 87%

mp 85-86°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.12 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.38 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.56 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.14 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.00 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 9.0 Hz); IR (KBr) 2230, 1730, 1692, 1599, 1508, 1306, 1285, 1236, 1202, 1161, 851 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>FNO<sub>3</sub>: C, 70.14; H, 4.96; N, 4.31. Found: C, 70.20; H, 4.84; N, 4.29.

2) (2RS, 3RS)-2-(4-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシアロピオン酸エチル

塩化亜鉛 8, 52 g (62, 5 ミリモル) をジエチルエーテル 100 ml 中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 4, 73 g (125 ミリモル) を室温で加え、そのまま 2 時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き (ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、2-(4-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル 10, 17 g (31, 26 ミリモルの) のジエチルエーテル 50 ml 溶液を室温で加え、そのまま 2 時間攪拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1-2/1)、目的物を得た。無色液体 収量 4, 297 g 収率 42%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 0.93 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.82 (1H, d, J = 2.8 Hz), 2.89-3.08 (3H, m), 3.88 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.03 (1H, dd, J = 2.5 Hz, 5.1 Hz), 7.05 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.37 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.4 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (neat) 3484, 2230, 1725, 1607, 1508, 1223, 1179, 1159, 1032, 839 cm<sup>-1</sup>

3) (2RS, 3RS)-2-(4-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシアロピオン酸エチル 4, 145 g (12, 66 ミリモルの) のメタノール 30 ml-1-テトラヒドロフラン 20 ml 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 25, 3 ml (25, 3 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を塩酸、水で希釈し、1 N 塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 3, 559 g 収率 94%

mp 165-168°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz) δ 2.89-3.15 (3H, m), 5.03 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.03 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.40 (2H, dd, J = 5.5 Hz, 8.5 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3476, 3152, 2232, 1719, 1678, 1605, 1508, 1406, 1225, 1175, 1157, 845 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>3</sub>: C, 68.22; H, 4.71; N, 4.68. Found: C, 67.98; H, 4.83; N, 4.47.

4) (4RS, 5SR)-4-(4-シアノベンジル)-5-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-2-(4-シアノベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシアロピオン酸 3, 385 g (11, 31 ミリモルの) のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液にトリエチルアミン 2, 36 ml (17, 0 ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 3, 42 g (12, 4 ミリモル) を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1-1/2), ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 2, 741 g 収率 82%

mp 170-173°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 2.36 (2H, d, J = 6.6 Hz), 4.27 (1H, dt, J = 7.5 Hz, 7.5 Hz), 5.17 (1H, br s), 5.81 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.13 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.35 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.4 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3324, 2240, 1748, 1514, 1225 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C



1- $\gamma$ -H<sub>3</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 68.91; H, 4.42; N, 9.45. Found: C, 68.98; H, 4.43; N, 9.33.

5) (4RS, 5SR)-4-(4-シアノベンジル)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (4RS, 5SR)-4-(4-シアノベンジル)-5-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 2.622 g (8.849 ミリモル)、二炭酸ジ tert-ブチル 2.32 g (10.6 ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0.11 g (0.88 ミリモル) のアセトニトリル 30 ml 溶液を室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通して後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチルヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 3.243 g 収率 9.2%

mp 161-163°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz)  $\delta$  1.51 (9H, s), 2.63 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 14.2 Hz), 2.93 (1H, d, J = 4.7 Hz, 14.3 Hz), 4.74-4.85 (1H, m), 5.68 (1H, d, J = 6.6 Hz), 6.80 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.00 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.16 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.6 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 2982, 2228, 1815, 1721, 1514, 1368, 1152, 1069 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: C, 66.66; H, 5.34; N, 7.07. Found: C, 66.76; H, 5.37; N, 7.09.

6) N-[ (1RS, 2SR)-1-(4-シアノベンジル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル] カルバミン酸 tert-ブチル (4RS, 5SR)-4-(4-シアノベンジル)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル 3.014 g (7.603 ミリモル) のメタノール 20 ml-1-テトラヒドロフラン 10 ml 溶液に水酸化ナトリウム 0.33 g (8.36 ミリモル) のメタノール 20 ml 溶液を氷浴下に加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、希塩酸で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通して後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチルヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 2.366 g 収率 8.4%

mp 203-204°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz)  $\delta$  1.33 (9H, s), 2.67-2.98 (3H, m), 4.06 (1H, br s), 4.63 (1H, br d, J = 8.4 Hz), 4.93 (1H, br s), 7.07 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.38 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.6 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3466, 3366, 2236, 1684, 1508, 1530, 1221, 1171 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: C, 68.09; H, 6.26; N, 7.56. Found: C, 68.20; H, 6.18; N, 7.60.

[0285] 実施例 153

N-[ (1RS, 2SR)-1-(4-シアノベンジル)-

2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロオナフタレン-1-カルボキサミド

1) (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-シアノフェニル)-1-(4-フルオロフェニル) プロパン-1-オール

N-[ (1RS, 2SR)-1-(4-シアノベンジル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル] カルバミン酸 tert-ブチル 2.199 g (5.937 ミリモル)、濃塩酸 4 ml のメタノール 30 ml-1-テトラヒドロフラン 20 ml 溶液を 60°C で 30 分間攪拌した。反応液を水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物を酢酸エチルヘキサンより沈殿化して、目的物を得た。白色アモルファス粉末 収量 1.557 g 収率 9.7%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz)  $\delta$  2.44 (1H, dd, J = 10.3 Hz, 13.5 Hz), 2.88 (1H, dd, J = 2.9 Hz, 13.9 Hz), 3.28 (1H, ddd, J = 3.2 Hz, 5.1 Hz, 10.2 Hz), 4.64 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.37 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.8 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3350-2750, 2224, 1605, 1507, 1221, 1044, 828 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 70.16; H, 5.67; N, 10.23. Found: C, 70.55; H, 5.84; N, 9.95.

2) N-[ (1RS, 2SR)-1-(4-シアノベンジル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロオナフタレン-1-カルボキサミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-シアノフェニル)-1-(4-フルオロフェニル) プロパン-1-オール 0.168 g (0.622 ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.12 g (0.62 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリゾール 0.10 g (0.62 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 0.12 g (0.62 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通して後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチルヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.217 g 収率 7.9%

mp 248-249°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz)  $\delta$  2.93 (1H, dd, J = 11.0 Hz, 14.4 Hz), 3.14 (1H, dd, J = 3.4 Hz, 13.6 Hz), 4.64-4.79 (1H, m), 4.94 (1H, t, J = 4.6 Hz), 5.42 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.02-7.12 (3H, m), 7.20 (1H, dd, J = 5.5 Hz, 7.7 Hz), 7.37-7.58 (9H, m), 7.78 (1H, d, J = 9.4 Hz), 8.05 (1H, d, J = 7.6 Hz); IR (KBr) 3476, 3291, 2232, 1642, 1626, 1603, 1537, 1508, 1225, 847 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd

for  $C_{27}H_{30}F_2H_2O_2$ : C, 73.29; H, 4.56; N, 6.33. Found: C, 73.08; H, 4.43; N, 6.10.

# 【0286】実施例154

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-イソプロピルベンジル)エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド 1)  
3-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルベンジル)-3-オキソプロピオン酸エチル

(4-フルオロベンゾイル) 酢酸エチル 23.1 g (110.4 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン 150 ml 溶液に氷浴下 60% 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 4.42 g (110 ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。4-イソプロピルベンジルクロリド 18.6 g (110 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン 50 ml 溶液を室温で加え、70°C で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1 - 9/1)、目的物を得た。黄色液体 収量 2.1 g 収率 56%

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 200MHz)  $\delta$  1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.20 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.78-2.91 (1H, m), 3.28 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.55 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.06-7.26 (6H, m), 7.98 (2H, dd, J = 5.7 Hz, 8.7 Hz); IR (neat) 2961, 1738, 1688, 1599, 1508, 1271, 1235, 1159, 849  $cm^{-1}$

2) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-イソプロピルベンジル)プロピオン酸エチル

塩化亜鉛 8.41 g (61.7 ミリモル) をジエチルエーテル 100 ml 中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 4.67 g (12.3 ミリモル) を室温で加え、そのまま 2 時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除去 (ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルベンジル)-3-オキソプロピオン酸エチル 0.57 g (3.087 ミリモル) のジエチルエーテル 50 ml 溶液を室温で加え、そのまま 2 時間攪拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 6/1 - 3/1)、目的物を得た。無色液体 収量 8.433 g 収率 9%

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 200MHz)  $\delta$  0.91 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.20 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.71-3.09 (4H, m), 3.80-4.96 (2H, m), 5.00 (1H, s), 6.94-7.11 (6H, m), 7.37 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.6 Hz); IR (neat) 3445,

2961, 1726, 1713, 1510, 1225, 1157, 1032, 837  $cm^{-1}$

3) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-イソプロピルベンジル)プロピオン酸

(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-イソプロピルベンジル)プロピオン酸エチル 8.267 g (24.00 ミリモル) のメタノール 40 ml - テトラヒドロフラン 50 ml 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 48.0 ml (48.0 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1 N 塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 6.275 g 収率 83%

mp 147-148°C;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 200MHz)  $\delta$  1.21 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.78-3.09 (4H, m), 5.04 (1H, d, J = 4.4 Hz), 6.98-7.12 (6H, m), 7.36 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3330, 3050-2600, 1690, 1515  $cm^{-1}$ ; IR (neat) 1221, 1196, 849, 839  $cm^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $C_{19}H_{21}FO_3$ : C, 72.13; H, 6.69. Found: C, 72.03; H, 6.55.

4) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-イソプロピルベンジル)-1, 3-オキサジリン-2-オン

(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-イソプロピルベンジル)プロピオン酸 6.128 g (19.37 ミリモル) のテトラヒドロフラン 80 ml 溶液にトリエチルアミン 4.05 ml (29.1 ミリモル)、ジフェニルホスホルアジド 5.86 g (21.3 ミリモル) を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 - 1/1)、トルエン-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 5.680 g 収率 94%

mp 185-186°C;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 200MHz)  $\delta$  1.22 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.10-2.30 (2H, m), 2.80-2.94 (1H, m), 4.20 (1H, ddd, J = 4.2 Hz, 7.8 Hz, 10.4 Hz), 4.90 (1H, hr s), 5.79 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.95 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.09-7.18 (4H, m), 7.37 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.8 Hz); IR (KBr) 3262, 2961, 1738, 1514, 1231, 1009, 855  $cm^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $C_{13}H_{12}FN_2O_2$ : C, 72.82; H, 6.43; N, 4.47. Found: C, 72.68; H, 6.30; N, 4.65.

5) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-イソプロピルフェニル)プロパン-1-オール

(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-

(4-イソプロピルベンジル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 5.03 g (17.56ミリモル)と水酸化ナトリウム 2.81 g (7.02ミリモル)をエタノール40ml-水3ml中で、7時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、室温で10分間攪拌した。生じた沈殿をろ過して集め、水で洗浄して、目的物を得た。白色結晶 収量4.097g 収率81%

mp 74-75°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  1.23 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.29 (1H, dd,  $J = 10.4$  Hz, 13.8 Hz), 2.75 (1H, dd,  $J = 2.8$  Hz, 13.2 Hz), 2.80-2.94 (1H, m), 3.26 (1H, ddd,  $J = 3.5$  Hz, 4.8 Hz, 10.5 Hz), 4.66 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 7.03-7.17 (6H, m), 7.37 (2H, dd,  $J = 5.6$  Hz, 8.4 Hz); IR (KBr) 3627, 3349, 3281, 3150-2700, 1507, 1219, 1042, 855, 924  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{FNO}_4$ : C, 74.30; H, 7.76; N, 4.81. Found: C, 74.38; H, 7.80; N, 4.65. 6) 4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-イソプロピルベンジル)エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-イソプロピルベンジル)プロパン-1-オール 0.164 g (0.571ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.11 g (0.57ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物 87 mg (0.57ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩 0.11 g (0.57ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.211g 収率80%

mp 189-192°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ - $\text{DMSO}-d_6$ , 200MHz)  $\delta$  1.23 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.77-3.06 (3H, m), 4.62-4.76 (1H, m), 4.95 (1H, t,  $J = 4.2$  Hz), 5.33 (1H, d,  $J = 4.0$  Hz), 6.99-7.24 (8H, m), 7.37-7.65 (6H, m), 8.04 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz); IR (KBr) 3299, 2959, 1642, 1636, 1539, 1512, 1227, 835  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ : C, 75.80; H, 5.92; N, 3.05. Found: C, 75.67; H, 5.77; N, 2.87.

【0287】実施例155

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-イソプロピルベンジル)エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-イソプロピルベンジル)プロパン-1-オール 0.219 g (0.762ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボ

ン酸 0.14 g (0.76ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物 0.12 g (0.76ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩 0.15 g (0.76ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量0.294g 収率84%

mp 168-169°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  1.23 (6H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.95-2.06 (2H, m), 2.14-2.23 (2H, m), 2.61-2.76 (3H, m), 2.86 (1H, dd,  $J = 6.6$  Hz, 14.0 Hz), 2.97 (1H, dd,  $J = 4.4$  Hz, 13.6 Hz), 4.14 (1H, d,  $J = 4.4$  Hz), 4.61-4.74 (1H, m), 5.02 (1H, t,  $J = 3.1$  Hz), 5.63 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 5.93 (1H, td,  $J = 5.7$  Hz, 11.3 Hz), 6.24 (1H, d,  $J = 11.8$  Hz), 6.89 (1H, d,  $J = 7.4$  Hz), 7.00-7.18 (8H, m), 7.42 (2H, dd,  $J = 5.4$  Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3291, 1638, 1534, 1512, 1225, 1038, 826  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ : C, 78.75; H, 7.05; N, 3.06. Found: C, 78.66; H, 6.98; N, 3.06.

【0288】実施例156

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸 (10.5 g, 50.7ミリモル)のテトラヒドロフラン (30ml)溶液にボラン1Mテトラヒドロフラン溶液 (63ml, 63ミリモル)を加えて室温で8時間攪拌した。反応液に1規定塩酸 (100ml)を加え、酢酸エチル (300ml $\times$ 2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル)で精製し、3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジルアルコール (10.3 g, 9.0%純度, 9.4%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.91 (1H, t,  $J = 5.4$  Hz), 4.78 (2H, d,  $J = 5.4$  Hz), 7.16-7.30 (2H, m), 7.59 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz).

2) 3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジルアルコール (10 g, 52ミリモル)のクロロホルム (20ml)溶液に塩化チオニル (18.5ml, 257ミリモル)を加え、4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1)で精製し、3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジルクロリド (9.52 g, 8.7%)を得た。

$IR_{\max}^{KBr} cm^{-1}$ : 1634, 1589, 1512, 1435.

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 4.58 (2H, s), 7.20-7.32 (2H, m), 7.60 (1H, t, J = 7.6Hz).

3) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (8.9g, 42.3ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (50ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 1.69g, 42.3ミリモル) を氷冷下に加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) ベンジルプロミド (9.0g, 42.3ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (50ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で3時間攪拌した。反応液を水 (200ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (200ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン:ヘキサン=1:1-トルエン) で精製し、ジソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて3-(4-フルオロフェニル)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル-3-オキソプロピオン酸エチル (10.8g, 6.6%) を得た。

mp 56-57°C

$IR_{\max}^{KBr} cm^{-1}$ : 1738, 1688, 1630, 1599, 1508.

Anal. Calcd for  $C_{19}H_{19}O_5F_5$ : C, 59.07; H, 3.91. Found: C, 59.10; H, 3.68.

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.13 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.37 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.12 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.57 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.02-7.20 (4H, m), 7.50 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.96-8.10 (2H, m).

4) 塩化亜鉛 (7.06g, 51.8ミリモル) のジエチルエーテル (100ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (3.92g, 103.5ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(4-フルオロフェニル)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル-3-オキソプロピオン酸エチル (10g, 25.9ミリモル) のジエチルエーテル (50ml) 溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (200ml) を加え、酢酸エチル (300ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル (10.0g, 9.9%) を無色油状物として得た。

$IR_{\max}^{KBr} cm^{-1}$ : 1715, 1632, 1607, 1584.

Anal. Calcd for  $C_{19}H_{19}O_5F_5$ : C, 58.77; H, 4.41. Found: C, 58.54; H, 4.51.

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.95 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.86-3.10 (4H, m), 3.91 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.98-5.06 (1H, m), 6.90-7.10 (4H, m), 7.30-7.50 (3H, m).  
5) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル (9.9g, 25.5ミリモル) のメタノール (40ml) 溶液に、2規定塩酸ナトリウム水溶液 (25.5ml, 51.0ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル-3-ヒドロキシプロピオン酸 (8.3g, 9.0%) を得た。

mp 74-75°C

$IR_{\max}^{KBr} cm^{-1}$ : 1713, 1632, 1607, 1586, 1512, 1435.

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.80-3.16 (3H, m), 5.09 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.88-7.12 (4H, m), 7.30-7.52 (3H, m).  
6) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル-3-ヒドロキシプロピオン酸 (7.0g, 19.4ミリモル) のテトラヒドロフラン (180ml) 溶液に、ジフェニルホスホリアジド (4.6ml, 21.4ミリモル) とトリエチルアミン (4.1ml, 29.2ミリモル) を加え、6時間加熱還流した。反応液を冷却後、水 (200ml) を加えて酢酸エチル (200ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル-1, 3-オキサザリジン-2-オン (5.26g, 7.6%) を得た。

mp 122-123°C

$IR_{\max}^{KBr} cm^{-1}$ : 1759, 1632, 1611, 1586, 1514, 1435.

Anal. Calcd for  $C_{17}H_{12}O_5F_5N$ : C, 57.15; H, 3.39; N, 3.92.

Found: C, 57.18; H, 3.39; N, 3.75.

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.35 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.22-4.36 (1H, m), 5.44 (1H, s), 5.80 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.80-6.96 (2H, m), 7.04-7.20 (2H, m), 7.22-7.42 (2H, m), 7.46-8.00 (1H, m).

7) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)

ル)-4-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサソリジン-2-オン(4.0g, 1.1.2ミリモル)のエタノール(70ml)溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液(7.0ml, 5.6ミリモル)を加え、6時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水(300ml)で希釈し、酢酸エチル(300ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(3.21g, 87%)を得た。

mp 86-87°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm<sup>-1</sup>: 1630, 1590, 1508, 1433, 1331.

Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>F<sub>9</sub>NO: C, 58.01; H, 4.26; N, 4.23

Found: C, 58.02; H, 4.29; N, 4.00.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.44 (1H, dd, J = 13.6, 10.2 Hz), 2.87 (1H, dd, J = 13.6, 2.6 Hz), 3.22-3.36 (1H, m), 4.64 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.96-7.16 (4H, m), 7.30-7.42 (2H, m), 7.44-7.58 (1H, m).

8) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(400mg, 1.21ミリモル)のアセトニトリル(30ml)溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸(230mg, 1.21ミリモル)および1-エチル-3-(ジメチルアミノ)プロピル)カルボジミド・塩酸塩(347mg, 1.81ミリモル)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(185mg, 1.21ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(525mg, 86%)を得た。

mp 212-213°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm<sup>-1</sup>: 1640, 1626, 1599, 1514, 1435, 1325.

Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>19</sub>F<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>·0.1H<sub>2</sub>O: C, 64.19; H, 3.83; N, 2.77

Found: C, 63.97; H, 3.83; N, 2.52.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.82-3.16 (3H, m), 4.70-4.90 (1H, m), 5.12 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.05 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.00-7.30 (6H, m), 7.40-7.62 (5H, m), 7.2 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.11 (1H, d, J = 7.8 Hz).

【O289】実施例157

N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェ

ニル)メチル)-2-ヒドロキシエチル)-3-フェニルプロパンアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(400mg, 1.21ミリモル)の酢酸エチル(20ml)溶液に3-フェニルプロピオニルクロリド(269ml, 1.81ミリモル)および飽和重曹水(20ml)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物(486mg, 87%)を得た。

mp 126-127°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm<sup>-1</sup>: 1632, 1510, 1435, 1325.

Anal. Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>F<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>: C, 64.79; H, 4.78; N, 3.02

Found: C, 64.61; H, 4.77; N, 2.80.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.32-2.44 (2H, m), 2.58-2.80 (2H, m), 2.88 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.00 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.26-4.42 (1H, m), 4.76-4.84 (1H, m), 5.38 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.78-6.90 (2H, m), 7.00-7.50 (10H, m).

【O290】実施例158

4-フルオロ-N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 4-(フェニルオキシ)安息香酸(10.4g, 48.7ミリモル)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液にボラン1Mテトラヒドロフラン溶液(63ml, 63ミリモル)を室温で加え、終夜攪拌した。反応液に1N塩酸を加えて抽出し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、ヘキサンより再結晶させて、(4-(フェニルオキシ)フェニル)メタノール(8.51g, 87%)を得た。

mp 48-49°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm<sup>-1</sup>: 1590, 1507, 1489, 1240.

Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>: C, 77.98; H, 6.04

Found: C, 77.94; H, 5.74.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.67 (1H, brs), 4.67 (2H, d, J = 4.0 Hz), 6.96-7.18 (5H, m), 7.22-7.40 (4H, m), 2) (4-(フェニルオキシ)フェニル)メタノール(8g, 40.0ミリモル)のクロロホルム(20ml)溶液に塩化チオニル(36ml, 500ミリモル)を加え、終夜加熱還流した。反応液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で

精製し、1-(クロロメチル)-4-(フェニルオキシ)ベンゼン (8.1 g, 9.3%) を得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1590, 1507, 1489, 1240.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.93 (1H, brs), 4.57 (2H, s), 6.80-7.40 (9H, m).

3) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (6.49 g, 30.9ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液に水素化ナトリウム (6.0%油性, 1.23 g, 30.9ミリモル) を氷冷下に加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に1-(クロロメチル)-4-(フェニルオキシ)ベンゼン (8.1 g, 37.0ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液を滴下し、反応液を終夜加熱還流した。反応液を水 (200 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (200 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン: ヘキサン = 1:1-トルエン) で精製し、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-(4-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (7.76 g, crude, 6.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.14 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.30 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.12 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.56 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.80-7.40 (11H, m), 7.90-8.08 (2H, m).

4) 塩化亜鉛 (5.39 g, 39.6ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液に水素化ナトリウム (3.00 g, 79.1ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-(4-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (7.76 g, 19.8ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1-1:1) で精製し、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (6.66 g, 8.5%) を無色油状物として得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1726, 1590, 1507, 1489.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.90-3.00 (4H, m), 3.91 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.00 (1H, brs), 6.82-7.20 (9H, m), 7.24-7.42 (4H, m).

5) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (6.6 g, 16.7ミリモル) のメタノール (30 ml) 溶液に、2

規定水酸化ナトリウム水溶液 (16.7 ml, 3.3, 4ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で精製し (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸 (5.8 g, 9.5%) を得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1713, 1590.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{FO}_4$ : C, 72.12; H, 5.23

Found: C, 72.20; H, 5.23.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.90-3.08 (3H, m), 3.92 (1H, s), 5.05 (1H, d, J = 4.4 Hz), 6.80-7.20 (9H, m), 7.30-7.44 (4H, m).

6) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸 (5.5 g, 15.0ミリモル) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (3.56 ml, 16.5ミリモル) とトリエチルアミン (3.15 ml, 22.5ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1-1:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶させて、(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3.74 g, 6.9%) を得た。

mp 144-145°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1755, 1590, 1505.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.16-2.30 (2H, m), 4.16-4.30 (1H, m), 5.14 (1H, s), 5.79 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.8-7.42 (13H, m).

7) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2.5 g, 6.88ミリモル) のエタノール (20 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (4.30 ml, 3.4, 4ミリモル) を加え、6時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(フェニルオキシ)フェニル)-1-プロパノール (2.2 g, 9.5%) を得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm $^{-1}$ : 1590, 1507, 1489, 1238.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.00-2.40 (2H, m), 3.93 (1H, s), 5.11 (1H, d,  $J = 7.4\text{ Hz}$ ), 6.80-7.40 (13H, m).

8) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(フェニルオキシ)フェニル)-1-プロパノール (353 mg, 1.05ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (200 mg, 1.05ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (302 mg, 1.58ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (161 mg, 1.05ミリモル) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1-1:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (166 mg, 31%) を得た。

mp 104-105°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm $^{-1}$ : 1644, 1626, 1601, 1590, 1507, 1489.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.75 (1H, dd,  $J = 14.4, 11.0\text{ Hz}$ ), 3.06 (1H, dd,  $J = 14.4, 4.0\text{ Hz}$ ), 3.64-3.70 (1H, m), 4.70-4.88 (1H, m), 5.04-5.12 (1H, m), 5.90 (1H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ ), 6.90-7.60 (17H, m), 7.78-7.86 (1H, m), 8.09 (1H, d,  $J = 7.8\text{ Hz}$ ).

【0291】実施例159

N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)エチル)-3-フェニルプロパノアミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(フェニルオキシ)フェニル)-1-プロパノール (550 mg, 1.63ミリモル) の酢酸エチル (20 ml) 溶液に3-フェニルプロピニルクロリド (360 ml, 2.45ミリモル) および飽和重曹水 (20 ml) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1-1:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (152 mg, 20%) を得た。

mp 108-110°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm $^{-1}$ : 1644, 1605, 1507, 1489.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.24-2.40 (2H, m), 2.40-3.00 (5H, m), 4.30-4.44 (1H, m), 4.76-4.84 (1H, m), 5.69 (1H, d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ ), 6.80-7.36 (18H, m).

# 【0292】実施例160

4-フルオロ-N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(3-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

1) (3-(フェニルオキシ)フェニル)メタノール (10 g, 49.4ミリモル) のクロロホルム (20 ml) 溶液に塩化チオニル (36 ml, 500ミリモル) を加え、終夜加熱還流した。反応液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、1-(クロロメチル)-3-(フェニルオキシ)ベンゼン (10.7 g, 98%) を得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm $^{-1}$ : 1584, 1487, 1445.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.53 (2H, s), 6.80-7.40 (9H, m), 2) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (7.2 g, 34.3ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 1.37 g, 34.3ミリモル) を水冷下加え、室温で30分撹拌した。反応液の中に1-(クロロメチル)-3-(フェニルオキシ)ベンゼン (9.0 g, 41.6ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液を滴下し、反応液を終夜加熱還流した。反応液を水 (200 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (200 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン: ヘキサン = 1:1-トルエン) で精製し、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-(3-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (10.2 g, crude, 76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.12 (3H, t,  $J = 7.0\text{ Hz}$ ), 3.29 (2H, d,  $J = 7.2\text{ Hz}$ ), 4.09 (2H, q,  $J = 7.0\text{ Hz}$ ), 4.55 (1H, t,  $J = 7.2\text{ Hz}$ ), 6.70-7.40 (11H, m), 7.90-8.04 (2H, m).

3) 塩化亜鉛 (7.08 g, 51.9ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (3.93 g, 103.9ミリモル) を加えて室温で30分撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-(3-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (10.2 g, 26.0ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で30分撹拌した。水冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (5.26 g, 51%) を得た。

無色油状物として得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1728, 1715, 1582, 1487.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.96 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.82-3.04 (4H, m), 3.89 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 5.00 (1H, brs), 6.78-7.40 (13H, m).

4) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (5.26 g, 1.3, 3ミリモル)のメタノール (40 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.3, 4 ml, 2.6, 8ミリモル)を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200 ml  $\times$  2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸 (2.31 g, 47%)を得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1713, 1584, 1510, 1487.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.84-3.06 (4H, m), 5.04 (1H, d,  $J = 4.4$  Hz), 6.76-7.40 (13H, m).

5) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸 (2.2 g, 6.00ミリモル)のテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (1.42 ml, 6.60ミリモル)とトリエチルアミン (1.26 ml, 9.00ミリモル)を加え、4時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml)を加えて酢酸エチル (200 ml  $\times$  2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1-1:1)で精製し、(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((3-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (1.69 g, 77%)を得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1759, 1608, 1584.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.10-2.32 (2H, m), 4.16-4.30 (1H, m), 5.13 (1H, s), 5.77 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 6.60-7.40 (13H, m).

6) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((3-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (877 mg, 2.41ミリモル)のエタノール (10 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.51 ml, 12.1ミリモル)を加え、6時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (100 ml)で希釈し、酢酸エチル (100 ml  $\times$  2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無

水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(フェニルオキシ)フェニル)-1-プロパノール (831 mg, 100%)を得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1582, 1507, 1487, 1445.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.31 (1H, dd,  $J = 13.6, 10.2$  Hz), 2.75 (1H, dd,  $J = 13.6, 3.0$  Hz), 3.18-3.36 (1H, m), 4.65 (1H, d,  $J = 4.6$  Hz), 6.78-7.40 (13H, m).

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(フェニルオキシ)フェニル)-1-プロパノール (300 mg, 0.89ミリモル)のアセトニトリル (20 ml) 溶液に4-フルオロナフレンカルボン酸 (1.69 mg, 0.89ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (256 mg, 1.33ミリモル)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (136 mg, 0.89ミリモル)を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (100 ml)で希釈し、酢酸エチル (100 ml  $\times$  2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1-1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (148 mg, 33%)を得た。

mp 120-121°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1642, 1626, 1601, 1584.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FNO}_3$ : C, 75.43; H, 4.95; N, 2.75

Found: C, 75.33; H, 5.05; N, 2.54.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.73 (1H, dd,  $J = 14.4, 10.6$  Hz), 3.02 (1H, dd,  $J = 14.4, 4.0$  Hz), 3.60-3.64 (1H, m), 4.66-4.82 (1H, m), 5.04-5.12 (1H, m), 5.87 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.80-7.36 (13H, m), 7.38-7.62 (4H, m), 7.81 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz).

【0293】実施例161

N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((3-(フェニルオキシ)フェニル)メチル)エチル)-3-フェニルプロパンアミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(フェニルオキシ)フェニル)-1-プロパノール (550 mg, 1.63ミリモル)の酢酸エチル (20 ml) 溶液に3-フェニルプロピニルクロリド (360 ml, 2.45ミリモル)および飽和重曹水 (20 ml)を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (100 ml)で希釈し、酢酸エチル (100 ml  $\times$  2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカ



ゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1～1：1）で精製し、酢酸エチル－ヘキサンから再結晶させて表題化合物（4.22 mg, 5.5%）を得た。

mp 91-93°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup>: 1645, 1584, 1510, 1487, 1447.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.22-2.90 (6H, m), 4.22-4.42 (1H, m), 4.81 (1H, s), 5.30 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.62-7.40 (18H, m).

#### 【0294】実施例162

1. 1-ジメチルエチル (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(5-(トリフルオロメチル)-2-フランニル)メチルエチルカルバメート

1) トリフルオロアセチル酢酸エチル (7.5 g, 40.7 ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (200 ml) 溶液に水素化ナトリウム (6.0%油性, 1.6 g, 4.07 ミリモル) を水浴下に加え、室温で30分攪拌した。反応液の中にクロロアセトン (4.3 g, 46.9 ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液を滴下し、さらにヨウ化カリウム (800 mg, 4.8 ミリモル) を加え、反応液を終夜加熱還流した。反応液を水 (500 ml) の中に注ぎ、メチルエチルエーテル (500 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を減圧下蒸留し、4-オキソ-2-(2, 2-トリフルオロアセチル) 吉草酸エチル (40.5 g, 4.1%) を得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup>: 1742, 1723.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.28 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.22 (3H, s), 3.26 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.10-4.50 (3H, m).

bp 110-125°C/0.1 mmHg

2) 4-オキソ-2-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル) 吉草酸エチル (40 g, 1.67 ミリモル) のトルエン (250 ml) 溶液にp-トルエンホルム酸 (3 g, 1.6 ミリモル) を加え、ディンスターク装置で水を除きながら終夜加熱還流した。反応液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）で精製し5-メチル-2-(トリフルオロメチル)-3-フランカルボン酸エチル (2.5 g, 7.0%) を得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup>: 1732, 1574.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.35 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.35 (3H, s), 4.32 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.62 (1H, s).

3) 5-メチル-2-(トリフルオロメチル)-3-フランカルボン酸エチル (2.5 g, 1.13 ミリモル) のエタノール (200 ml) 溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液 (6.1 g, 9.9 ml, 1.23 g, 8.3 ミリモル) を加え、45分間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (150 ml)

1) で希釈し、さらに6規定塩酸をpHが約5になるまで徐々に加えた。析出した結晶をろ取し、水で洗浄して5-メチル-2-(トリフルオロメチル)-3-フランカルボン酸 (2.0 g, 9.4%) を得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup>: 1711, 1574.

mp 118-119°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.38 (3H, s), 6.52 (1H, s).

4) 5-メチル-2-(トリフルオロメチル)-3-フランカルボン酸 (2.0 g, 1.03 ミリモル) のキノリン (36 ml) 溶液に硫酸銅 (1) (1 g, 6.3 ミリモル) を加え、窒素をバブリングしながら230°Cのオイルバスに気体が発生しなくなるまで浸けた。発生した気体を集め、さらに再蒸留して2-メチル-5-(トリフルオロメチル) フラン (8.34 g, 5.4%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.34 (3H, s), 6.05 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.60 (1H, d, J = 2.2 Hz).

bp 80-85°C/760 mmHg (Lit. 81-82°C, J. Heterocyclic Chem., 5, 95 (1968))

5) 2-メチル-5-(トリフルオロメチル) フラン (4 g, 2.6 ミリモル) のクロロホルム (60 ml) 溶液にN-プロモスクシンミド (5.2 g, 2.9 g, 3.3 ミリモル) および2, 2'-アゾビス (イソプロピルニトリル) (2.20 g, 1.33 ミリモル) を加えた。反応液を15分間加熱還流し、反応液を冷却後、水 (200 ml) の中に注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、2-(プロモメチル)-5-(トリフルオロメチル) フラン (4.79 g, 7.8%) を得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup>: 1738, 1688, 1599, 1559.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.46 (2H, s), 6.45 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.75 (1H, d, J = 3.8 Hz).

6) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオンエチル (5.0 g, 2.4 ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (40 ml) 溶液に水素化ナトリウム (6.0%油性, 5.76 mg, 2.4 ミリモル) を水浴下に加え、室温で1時間攪拌した。反応液の中に2-(プロモメチル)-5-(トリフルオロメチル) フラン (6 g, 2.6 ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で終夜攪拌した。反応液を水 (200 ml) の中に注ぎ、飽和重曹水を加え、酢酸エチル (200 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製し3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-(5-(トリフルオロメチル)-2-フランニル)メチルプロピオン酸エチル (4.5 g, 5.2%) を得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup>: 1738, 1688, 1599, 1559.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.16 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.14-

3.50 (2H, m), 4.14 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.73 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.15 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.60-6.66 (1H, m), 7.08-7.30 (3H, m), 7.98-8.10 (2H, m).

7) 塩化亜鉛 (3.35 g, 24.6 ミリモル) のジエチルエーテル (70 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (1.86 g, 49.1 ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-(5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)メチルプロピオン酸エチル (4.40 g, 12.3 ミリモル) のジエチルエーテル (30 ml) 溶液を加えて室温で2時間攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (100 ml) を加え、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し (2 RS, 3 RS) -3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-(5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)メチルプロピオン酸エチル (3.46 g, 78%) を得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ : 1717, 1607, 1561.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.06 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.90-3.22 (4H, m), 4.00 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.00-5.08 (1H, m), 6.05 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.58-6.64 (1H, m), 6.98-7.10 (2H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

8) (2 RS, 3 RS) -3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)メチルプロピオン酸エチル (3.3 g, 9.16 ミリモル) のメタノール (9.2 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (9.2 ml, 18.4 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とし、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて (2 RS, 3 RS) -3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)メチルプロピオン酸 (2.43 g, 80%) を得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ : 1715, 1563, 1513.

mp 86-87°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.92-3.22 (3H, m), 5.13 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.06 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.60-6.68 (1H, m), 7.00-7.16 (2H, m), 7.30-7.44 (2H, m).

9) (2 RS, 3 RS) -3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)メチルプロピオン酸 (2.33 g, 0.01 ミリモル) のテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリアジド (1.66 ml, 7.71 ミリモル) とトリエチルアミン (1.47

ml, 10.5 ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (50 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (4 RS, 5 SR) -5-(4-フルオロフェニル)-4-(5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (1.78 mg, 7.7%) を得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ : 1759, 1611, 1559, 1514.

mp 177-179°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.30-2.58 (2H, m), 4.32-4.50 (1H, m), 5.67 (1H, brs), 5.80 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.00 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.65 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.02-7.20 (2H, m), 7.24-7.40 (2H, m).

10) (4 RS, 5 SR) -5-(4-フルオロフェニル)-4-(5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (1.60 g, 4.86 ミリモル) のアセトニトリル (15 ml) 溶液に二炭酸ジメチル (1.27 g, 5.83 ミリモル) およびジメチルアミノピリジン (60 mg, 0.49 ミリモル) を加え、室温で30分攪拌した。反応液を濃縮後、水 (30 ml) で希釈し、酢酸エチル (30 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (4 RS, 5 SR) -5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-(5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)メチル-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチル (1.99 g, 95%) を得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ : 1823, 1728, 1615, 1559.

mp 134-135°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.55 (9H, s), 2.70-2.98 (2H, m), 4.86-4.98 (1H, m), 5.52 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.70 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.46-6.52 (1H, m), 6.94-7.06 (2H, m), 7.12-7.22 (2H, m).

11) (4 RS, 5 SR) -5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-(5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)メチル-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチル (1.91 g, 4.45 ミリモル) のメタノール (10.7 ml) に0.5 Nの水酸化ナトリウムメタノール溶液 (10.7 ml, 5.35 ミリモル) を氷冷下に加え、室温で10分攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (1.7

9 g, 100%)を得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm<sup>-1</sup>: 1692, 1561, 1510.

mp 111-112°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 1.39 (9H, s), 2.78-2.90 (2H, m), 3.12 (1H, brs), 4.02-4.20 (1H, m), 4.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.92 (1H, brs), 6.12 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.62-6.68 (1H, m), 7.00-7.12 (2H, m), 7.28-7.42 (2H, m).

#### 【0295】実施例163

4-フルオロ-N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 1-ジメチルエチル(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)メチル)エチルカルバメート(1.70 g, 4.21ミリモル)にトリフルオロ酢酸(15 ml)を0°Cで加え、10分攪拌した。反応液を濃縮後、水(20 ml)で希釈し、酢酸エチル(20 ml $\times$ 2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)-1-プロパノール(1.30 g, 100%)を得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm<sup>-1</sup>: 1605, 1558, 1510.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 2.07 (2H, brs), 2.56 (1H, dd, J = 15.0, 9.8 Hz), 2.78 (1H, dd, J = 15.0, 3.6 Hz), 3.32-3.46 (1H, m), 4.66 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.12 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.62-6.70 (1H, m), 7.00-7.12 (2H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

2) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)-1-プロパノール(300 mg, 0.99ミリモル)のメセトトリル(20 ml)溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸(188 mg, 0.99ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(283 mg, 1.48ミリモル)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(151 mg, 0.99ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100 ml)で希釈し、酢酸エチル(100 ml $\times$ 2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(91 mg, 41%)を得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm<sup>-1</sup>: 1643, 1601, 1512.

mp 153-154°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 3.54 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.23 (1H, d, J = 3.4 Hz), 4.68-4.86 (1H, m), 5.06-5.12 (1H, m), 6.12-6.28 (2H, m), 6.72 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.00-7.16 (3H, m), 7.32-7.62 (5H, m), 8.00-8.20 (2H, m).

#### 【0296】実施例164

N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)メチル)エチル)-3-フェニルプロパンアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(5-(トリフルオロメチル)-2-フラニル)-1-プロパノール(300 mg, 0.99ミリモル)の酢酸エチル(10 ml)溶液に3-フェニルプロピオニルクロリド(220 ml, 1.48ミリモル)および飽和重曹水(10 ml)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100 ml)で希釈し、酢酸エチル(100 ml $\times$ 2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物(321 mg, 75%)を得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm<sup>-1</sup>: 1645, 1559, 1510.

mp 91-92°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 2.32-2.60 (2H, m), 2.73 (2H, d, J = 7.6 Hz), 2.80-3.00 (2H, m), 3.10 (1H, s), 4.30-4.48 (1H, m), 4.76-4.84 (1H, m), 5.58 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.00 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.58-6.64 (1H, m), 6.92-7.10 (2H, m), 7.10-7.36 (7H, m).

#### 【0297】実施例165

N-[1RS, 2SR)-1-[4-(ジフルオロメチル)ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド

1) 4-(ジフルオロメチル)安息香酸メチル(ジエチルアミノ)サルファートリフルオリド1.28 g (7.9, 4ミリモル)のトルエン30 ml溶液に-78°Cで4-ホルミル安息香酸メチル10.86 g (66, 15ミリモル)のトルエン50 ml溶液を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、攪拌した後、トルエン層を分離した。水層は酢酸エチルで抽出し、集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=20/1-15/1)、目的物を得た。淡黄色固体 収量9.671 g 収率79%

mp 37-38°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz)  $\delta$  3.95 (3H, s), 6.69 (1H, t, J = 56.2 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.13 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (neat) 1728, 1437, 1283, 1219, 1113, 1074, 1034, 1020 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 58.07; H, 4.33. Found:

C, 58.31; H, 4.24.

2) 4-(ジフルオロメチル)ベンジルアルコール  
水素化リチウムアルミニウム 2.86 g (75.3 ミリ  
モルのテトラヒドロフラン 50 ml 懸濁液に、氷冷  
下、4-(ジフルオロメチル)安息香酸メチル 9.34  
1 g (50.18 ミリモルのテトラヒドロフラン 50  
ml 溶液を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応液を氷  
冷した後、水 3 ml、15% 水酸化ナトリウム水溶液 3  
ml、水 8 ml を順次滴下して、過剰の水素化リチウム  
アルミニウムを分解し、そのまま室温で 2 時間攪拌し  
た。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗  
浄した。集めた母液の溶媒を減圧留去した。得られた残  
留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し  
て (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1-1/1)、目的物  
を得た。無色液体 収量 7.948 g 収率 100%  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.78 (1H, t, J = 6.0 Hz),  
4.76 (2H, d, J = 5.4 Hz), 6.65 (1H, t, J = 56.4  
Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.  
6 Hz); IR (neat) 3330, 1379, 1221, 1074, 1019 cm<sup>-1</sup>  
3) 2-[4-(ジフルオロメチル)ベンジル]-3-(  
4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチ  
ル

4-(ジフルオロメチル)ベンジルアルコール 2.65  
g (16.7 ミリモルのトリエチルアミン 3.50 ml  
1 (25.1 ミリモルの酢酸エチル 40 ml 溶液に氷  
冷下塩化メタンスルホン 2.11 g (18.4 ミリ  
モルの酢酸エチル 10 ml 溶液を滴下し、そのまま 10  
分間攪拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿をジ  
エチルエーテルで洗浄した。集めた母液の溶媒を減圧留  
去して、メタンスルホン酸エチルの粗生成物を黄色液体  
として得た。(4-フルオロフェニル)酢酸エチル  
3.516 g (16.73 ミリモルの 1,2-ジメト  
キシエタン 30 ml 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウ  
ムの流動パラフィン懸濁液 0.67 g (16.7 ミリ  
モル)を加え、そのまま 5 時間攪拌した。これに上  
で得たメタンスルホン酸エチルの 1,2-ジメトキシ  
エタン 10 ml 溶液を室温で加え、室温で 8 時間攪拌し  
た。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集  
めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減  
圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロ  
マトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 15/  
1-9/1)、ヘキサンより結晶化して、目的物を得  
た。白色結晶 収量 3.044 g 収率 52%  
mp 54-55°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.11 (3H, t,  
J = 7.2 Hz), 3.36 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.10 (2H,  
q, J = 7.2 Hz), 4.57 (1H, t, J = 7.5 Hz), 6.59 (1  
H, t, J = 56.4 Hz), 7.12 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.31  
(2H, d, J = 8.4 Hz), 7.41 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.0  
(2, dd, J = 5.4 Hz, 8.8 Hz); IR (KBr) 1721, 168  
4, 1597, 1327, 1281, 1231, 1177, 1155, 1024, 847 c

m<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: C, 65.14; H, 4.89.  
Found: C, 65.21; H, 4.82.

4) (2RS, 3RS)-2-[4-(ジフルオロメチ  
ル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒド  
ロキシプロピオン酸エチル  
塩化亜鉛 2.17 g (16.0 ミリモルのジエチル  
エーテル 50 ml 中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウ  
ム 1.21 g (3.19 ミリモル)を室温で加え、その  
まま 2 時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き (ジ  
エチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチ  
ルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、2-[4-(ジ  
フルオロメチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニ  
ル)-3-オキソプロピオン酸エチル 2.794 g (7.  
975 ミリモルのジエチルエーテル 30 ml 溶液を室  
温で加え、そのまま 2 時間攪拌した。反応液に希塩酸を  
少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、  
酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸  
マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗  
生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製  
し (ヘキサン/酢酸エチル = 6/1-3/1)、目的物  
を得た。無色液体 収量 2.800 g 収率 100%  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 0.92 (3H, t, J = 7.1 Hz),  
2.90 (1H, d, J = 2.8 Hz), 2.93-3.06 (3H, m), 3.  
88 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.02 (1H, dd, J = 2.6 Hz,  
4.6 Hz), 6.59 (1H, t, J = 56.6 Hz), 7.05 (2H, t, J  
= 8.6 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.34-7.41 (4  
H, m); IR (neat) 3445, 1725, 1715, 1510, 1377, 122  
3, 1026, 839 cm<sup>-1</sup>  
5) (2RS, 3RS)-2-[4-(ジフルオロメチ  
ル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒド  
ロキシプロピオン酸  
(2RS, 3RS)-2-[4-(ジフルオロメチル)ベ  
ンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ  
プロピオン酸エチル 2.739 g (7.774 ミリ  
モルのメタノール 20 ml-テトラヒドロフラン 20 ml  
1 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 15.5 ml (1  
5.5 ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液  
を濃縮、水で希釈し、1 N 塩酸で反応液を酸性にした  
後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫  
酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をヘ  
キサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量  
2.232 g 収率 89%  
mp 132-133°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 2.95-3.10  
(3H, m), 5.06 (1H, s), 6.60 (1H, t, J = 56.6 Hz),  
7.05 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.0 Hz),  
7.33-7.40 (4H, m); IR (KBr) 3349, 3020-2550, 1  
694, 1514, 1238, 1022, 841 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C  
17H<sub>15</sub>F<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: C, 62.96; H, 4.66; Found: C, 63.04; H,  
4.85.  
6) (4RS, 5SR)-4-[4-(ジフルオロメチ

ル)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン  
(2RS, 3RS)-2-[4-(ジフルオロメチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸 2, 060 g (6.352ミリモルのテトラヒドロフラン40ml溶液にトリエチルアミン1.33ml (9.53ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド1.92g (6.99ミリモル)を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量1.888g 収率93%  
mp 161-162°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 2.22-2.38 (2H, m), 4.25 (1H, dt, J = 4.8 Hz, 8.7 Hz), 5.02 (1H, br s), 5.80 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.61 (1H, t, J = 56.4 Hz), 7.09-7.19 (4H, m), 7.34 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.6 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3250, 1734, 1516, 1383, 1229, 1076, 1032, 849 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>: C, 63.55; H, 4.39; N, 4.36. Found: C, 63.63; H, 4.42; N, 4.16.  
7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[4-(ジフルオロメチル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール  
(4RS, 5SR)-4-[4-(ジフルオロメチル)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 1.705 g (5.307ミリモル)と水酸化ナトリウム0.85 g (2.12ミリモル)をエタノール20ml-水1ml中で、6時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量1.268g 収率81%  
mp 89-90°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 2.40 (1H, d, J = 10.3 Hz, 13.1 Hz), 2.84 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.24-3.34 (1H, m), 4.67 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.621 (1H, t, J = 56.6 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.38 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.6 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3350, 2870, 1593, 1508, 1381, 1215, 1047, 1001, 829 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO: C, 65.08; H, 5.46; N, 4.74. Found: C, 65.10; H, 5.72; N, 4.47.  
8) N-[ (1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド  
(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[4-(ジフルオロメチル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール 1.67 g (0.566ミリモル)、

4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.11 g (0.573ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物87 mg (0.573ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩0.11 g (0.573ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.222g 収率84%  
mp 212-213°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz) δ 2.84-3.05 (2H, m), 4.71-4.85 (1H, m), 4.97-5.16 (2H, m), 6.63 (1H, t, J = 56.4 Hz), 6.98-7.63 (14H, m), 8.06 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3274, 1642, 1626, 1537, 1512, 1229, 1030, 837 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>: C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00. Found: C, 69.11; H, 4.72; N, 2.74.  
【0298】実施例166  
N-[ (1RS, 2SR)-1-[4-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド  
1) 4-(1, 1-ジフルオロエチル)安息香酸メチル(ジエチルアミノ)サルファートリフルオリド 10.6 g (66.1ミリモル)のトルエン30ml溶液に-78°Cで4-アセチル安息香酸メチル10.58 g (55.04ミリモル)のトルエン50ml溶液を加え、室温で1週間、50°Cで1日間攪拌した。反応液にさらに(ジエチルアミノ)サルファートリフルオリド5.32 g (33.0ミリモル)を追加し、60°Cで3日間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、攪拌した後、トルエン層を分離した。水層は酢酸エチルで抽出し、集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製してヘキサン/酢酸エチル=9/1、目的物を得た。黄色液体 収量3.958g 収率34%  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.41 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.93 (3H, t, J = 18.1 Hz), 4.40 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.10 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (neat) 1721, 1277, 1101 cm<sup>-1</sup>  
2) 4-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジルアルコール  
水素化リチウムアルミニウム 1.03 g (27.3ミリモル)のテトラヒドロフラン30ml懸濁液に、氷冷下、4-(1, 1-ジフルオロエチル)安息香酸メチル3.894 g (18.18ミリモル)のテトラヒドロフラン50ml溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液を氷冷した後、水1ml、15%水酸化ナトリウム

水溶液 1 ml、水 2.5 ml を順次滴下して、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、そのまま室温で 2 時間撹拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた母液の溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 - 1/1)、目的物を得た。無色液体 収量 2.700 g 収率 86 %

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.72 (1H, t, J = 5.8 Hz), 1.92 (3H, t, J = 18.1 Hz), 4.74 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (neat) 3330, 1296, 1175, 918 cm<sup>-1</sup>;  
3) 2-[4-(1,1-ジフルオロエチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル

4-(1,1-ジフルオロエチル)ベンジルアルコール 2.65 g (15.4 ミリモル)、トリエチルアミン 3.22 ml (23.1 ミリモル) の酢酸エチル 40 ml 溶液に氷冷下塩化メタンズルホン 1.94 g (16.9 ミリモル) の酢酸エチル 10 ml 溶液を滴下し、そのまま 10 分間撹拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。集めた母液の溶媒を減圧留去して、メタンズルホン酸エステルの粗生成物を黄色液体として得た。(4-フルオロベンゾイル)酢酸エチル 3.235 g (15.39 ミリモル) の 1,2-ジメトキシエタン 30 ml 溶液に氷冷下 6.0 % 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁液 0.62 g (15.4 ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間撹拌した。これに上で得たメタンズルホン酸エステルの 1,2-ジメトキシエタン 10 ml 溶液を室温で加え、室温で 8 時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1 - 9/1)、ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 2.790 g 収率 50 %

mp 56-57°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.12 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.88 (3H, t, J = 18.2 Hz), 3.35 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.11 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.57 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.13 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.00 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.8 Hz); IR (KBr) 1719, 1678, 1599, 1300, 1231, 1154, 924, 847 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: C, 65.93; H, 5.26. Found: C, 66.03; H, 5.28.

4) (2RS, 3RS)-2-[4-(1,1-ジフルオロエチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル  
塩化亜鉛 1.91 g (14.0 ミリモル) をジエチルエ

ーテル 50 ml 中で撹拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 1.06 g (28.1 ミリモル) を室温で加え、そのまま 2 時間撹拌した。混合物の不溶物をろ過して除き (ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、2-[4-(1,1-ジフルオロエチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル 2.56 g (7.015 ミリモル) のジエチルエーテル 30 ml 溶液を室温で加え、そのまま 2 時間撹拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 6/1 - 3/1)、目的物を得た。無色液体 収量 2.615 g 収率 100 %

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 0.92 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.88 (3H, t, J = 18.2 Hz), 2.91 (1H, d, J = 2.6 Hz), 2.94-3.12 (3H, m), 3.88 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.02 (1H, t, J = 3.6 Hz), 7.05 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.35-7.41 (4H, m); IR (neat) 3461, 1717, 1510, 1298, 1225, 1177, 1159, 837 cm<sup>-1</sup>

5) (2RS, 3RS)-2-[4-(1,1-ジフルオロエチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸  
(2RS, 3RS)-2-[4-(1,1-ジフルオロエチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル 2.489 g (6.793 ミリモル) のメタノール 20 ml - テトラヒドロフラン 20 ml 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 13.6 ml (13.6 ミリモル) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1 N 塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 1.986 g 収率 86 %

mp 127-128°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.89 (3H, t, J = 18.1 Hz), 2.89-3.10 (3H, m), 5.06 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.05 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.33-7.39 (4H, m); IR (KBr) 3330, 3010-2550, 1688, 1518, 1300, 1240, 1225, 1198, 839 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: C, 63.90; H, 5.06. Found: C, 64.09; H, 5.03.

6) (4RS, 5SR)-4-[4-(1,1-ジフルオロエチル)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン  
(2RS, 3RS)-2-[4-(1,1-ジフルオロエチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸 1.836 g (5.427 ミリモ

ル)のテトラヒドロフラン40ml溶液にトリエチルアミル1.13ml(8.14ミリモル)、ジフェニルホスホリアジド1.64g(5.97ミリモル)を加え、一晚加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサノール/酢酸エチル=3/1-1/1)

1)、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量1.704g 収率9.4% mp 205-206°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.90 (3H, t, J = 18.2 Hz), 2.19-2.40 (2H, m), 4.23 (1H, dt, J = 5.3 Hz, 8.7 Hz), 4.92 (1H, br s), 5.80 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.09 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.14 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.37 (2H, dd, J = 5.0 Hz, 8.4 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.8 Hz); IR (KBr) 3245, 1732, 1385, 1300, 1231, 1107, 1011, 924 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O: C, 64.47; H, 4.81; N, 4.18. Found: C, 64.47; H, 4.82; N, 4.02.

7) (1RS, 2SR)-2'-アミノ-3-[4-(1, 1-ジフルオロエチル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール

(4RS, 5SR)-4-[4-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジリン-2-オン1.557g(4.643ミリモル)と水酸化ナトリウム0.74g(18.6ミリモル)をエタノール20ml-水1ml中で、6時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲル(APSタイプ)カラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサノール/酢酸エチル=3/1-酢酸エチル)、目的物を得た。黄色液体 収量0.916g 収率6.4%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.91 (3H, t, J = 18.3 Hz), 2.38 (1H, dd, J = 10.4 Hz, 13.6 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 3.0 Hz, 13.8 Hz), 3.29 (1H, ddd, J = 3.3 Hz, 4.8 Hz, 10.3 Hz), 4.67 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.20 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.38 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.4 Hz), 7.44 (2H, d, J = 7.6 Hz); IR (neat) 3360-2860, 1605, 1508, 2385, 1298, 1223, 1175, 918, 826 cm<sup>-1</sup>

8) N-[ (1RS, 2SR)-1-[4-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2'-アミノ-3-[4-(1, 1-ジフルオロエチル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール0.173g(0.559ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸0.11g(0.56ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物86mg(0.56ミリモル)をアセトニトリ10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルア

ミノプロビル)カルボジイミド・塩酸塩0.11g(0.56ミリモル)を加え、室温で一晚攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジソプロピルエーテルより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.245g 収率9.1% mp 220-221°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz) δ 1.90 (3H, t, J = 18.1 Hz), 2.84-3.06 (2H, m), 4.69-4.84 (1H, m), 5.03 (1H, t, J = 3.5 Hz), 5.16 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.99-7.12 (3H, m), 7.18-7.30 (4H, m), 7.39-7.65 (7H, m), 8.06 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3281, 1642, 1626, 1539, 1512, 1298, 1231, 1163, 843, 835, 758 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 69.85; H, 4.81; N, 2.91. Found: C, 69.70; H, 4.98; N, 2.84.

[0299] 実施例167

N-[ (1RS, 2SR)-1-[ (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)メチル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド  
1) (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)メタノール水素化リチウムアルミニウム1.86g(48.9ミリモル)のテトラヒドロフラン30ml懸濁液に、氷冷下、2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸4.942g(24.45ミリモル)のテトラヒドロフラン30ml溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液を氷冷した後、水2ml、1.5%水酸化ナトリウム水溶液2ml、水5mlを順次滴下して、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、そのまま室温で2時間攪拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた母液の溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサノール/酢酸エチル=6/1-1/1)、目的物を得た。無色液体 収量3.658g 収率8.0%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.73 (1H, t, J = 6.0 Hz), 4.68 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.23 (1H, s); IR (neat) 3318, 1501, 1449, 1238, 1148, 1036 cm<sup>-1</sup>

2) 2-[ (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)メチル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル

(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)メタノール3.60g(19.1ミリモル)、トリエチルアミン4.00ml(28.7ミリモル)の酢酸エチル40ml溶液に氷冷下塩化メタンスルホン2.41g(21.1ミリモル)の酢酸エチル10ml溶液を滴下し、そのまま10分間攪拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。

集めた原油の溶媒を減圧留去して、メタンスルホン酸エステル粗生成物を黄色液体として得た。(4-フルオロベンゾイル)酢酸エチル 4.024 g (1.9, 1.4 ミリモルの) 1, 2-ジメチルシキエタン 30 ml 溶液に氷冷下 60%水酸化ナトリウムの流動バフフィン懸濁物 0.77 g (1.9, 1.3 ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間撹拌した。これに上で得たメタンスルホン酸エステルの 1, 2-ジメチルシキエタン 10 ml 溶液を室温で加え、室温で 8 時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキササン/酢酸エチル = 1/5 (v/v))、ヘキササンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 5.047 g 収率 6.9%

mp 66-67°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  1.13 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.31 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 4.11 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 4.51 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz), 6.93-6.97 (3H, m), 7.14 (2H, t,  $J = 8.6$  Hz), 8.00 (2H, dd,  $J = 5.4$  Hz, 9.0 Hz); IR (KBr) 1725, 1682, 1597, 1501, 1258, 1233, 1150  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3$ : C, 60.00; H, 3.98. Found: C, 60.03; H, 4.02.

3) (2RS, 3RS)-2-[ (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) メチル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル

塩化亜鉛 3.50 g (2.5, 7 ミリモル) をジエチルエーテル 50 ml 中で撹拌しながら水酸化ホウ素ナトリウム 1.94 g (5.1, 4 ミリモル) を室温で加え、そのまま 2 時間撹拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、水酸化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、2-[ (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) メチル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル 4.888 g (1.2, 8.5 ミリモル) のジエチルエーテル 30 ml 溶液を室温で加え、そのまま 2 時間撹拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水酸化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキササン/酢酸エチル = 6/1 (v/v))、目的物を得た。無色液体 収量 4.849 g 収率 9.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  0.96 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 2.82 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 2.85-3.02 (3H, m), 3.91 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 4.99 (1H, dd,  $J = 2.5$  Hz), 5.1 Hz), 6.75-6.81 (2H, m), 6.91 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.05 (2H, t,  $J = 8.6$  Hz), 7.36 (2H, dd,  $J = 5.3$  Hz, 8.7 Hz); IR (neat) 3468, 1725, 1499, 1449, 1240, 1155, 1036, 839  $\text{cm}^{-1}$ ;

4) (2RS, 3RS)-2-[ (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) メチル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸 (2RS, 3RS)-2-[ (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) メチル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル 4.725 g (1.2, 3.6 ミリモル) のメタノール 30 ml-テトラヒドロフラン 30 ml 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 2.4, 7 ml (2.4, 7 ミリモル) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1 N 塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をヘキササンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 3.743 g 収率 8.6% mp 115-117°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  2.97 (3H, s), 5.03-5.06 (1H, m), 6.76 (1H, dd,  $J = 1.6$  Hz, 8.2 Hz), 6.80 (1H, s), 6.90 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.05 (2H, t,  $J = 8.6$  Hz), 7.36 (2H, dd,  $J = 5.4$  Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3333, 3100-2950, 1694, 1518, 1499, 1447, 1273, 1260, 1244, 1163, 1148, 841  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_5$ : C, 57.63; H, 3.70. Found: C, 57.64; H, 3.51.

5) (4RS, 5SR)-4-[ (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) メチル]-5-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-2-[ (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) メチル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸 3.87 g (9.560 ミリモル) のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液にトリethylアミン 2.00 ml (1.4, 3 ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 2.89 g (10.5 ミリモル) を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキササン/酢酸エチル = 3/1 (v/v))、ジエチルエーテル-ヘキササンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 3.144 g 収率 9.4%

mp 177-178°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  2.16-2.35 (2H, m), 4.13-4.25 (1H, m), 5.10 (1H, br s), 5.79 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 6.72 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.74 (1H, s), 6.98 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.14 (2H, t,  $J = 8.6$  Hz), 7.36 (2H, dd,  $J = 5.0$  Hz, 8.8 Hz); IR (KBr) 3241, 3139, 1736, 1501, 1258, 1238, 1152  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ : C, 58.13; H, 3.44; N, 3.99. Found: C, 58.16; H, 3.42; N, 3.85.

6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール (4RS, 5SR)-4-[ (2, 2-ジフルオロ-1, 3-



-ベンゾジオキソール-5-イル)メチル]-5-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサジジン-2-オン 2.962 g (8.432 ミリモル) と水酸化ナトリウム 1.35 g (33.7 ミリモル) をエタノール 30 ml 中で、5 ml 中で、6 時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲル (AP S タイプ) カラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 - 酢酸エチル)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 2.225 g 収率 81%

mp 77-78°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 2.36 (1H, d, J = 10.1 Hz, 13.7 Hz), 2.81 (1H, dd, J = 3.1 Hz, 13.7 Hz), 3.22 (1H, ddd, J = 3.2 Hz, 5.2 Hz, 1.0 Hz), 4.63 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.82-6.87 (2H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.37 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3340-2865, 1501, 1447, 1262, 1242, 1213, 1157, 1063, 779 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 59.08; H, 4.34; N, 4.31. Found: C, 59.08; H, 4.39; N, 4.10.

7) N-[ (1RS, 2SR)-1-[ (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)メチル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロナフタレン-1-イルボキサミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール 0.167 g (0.513 ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.10 g (0.51 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 79 mg (0.51 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で撹拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩 0.10 g (0.51 ミリモル) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.230 g 収率 90%

mp 219-220°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz) δ 2.85 (1H, dd, J = 10.0 Hz, 14.4 Hz), 2.97 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 13.8 Hz), 4.64-4.78 (1H, m), 5.01 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.10 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.93-7.13 (6H, m), 7.25-7.58 (6H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3266, 1644, 1626, 1541, 1514, 1497, 1244, 1146 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>14</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: C, 65.19; H, 3.85; N, 2.82. Found: C, 65.22; H, 3.87; N, 2.57.

# [0300] 実施例 168

N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[ (2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル)メチル]エチル]カルバミン酸 tert-ブチル 1) 2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸エチル 2, 2-(トリフルオロアセトアミド 12.27 g (純度 85%, 80.8 ミリモル)、クロロホルム 酢酸エチル・カリウム塩 15.2 g (80.8 ミリモル)、酢酸 4.85 g (80.8 ミリモル) をエタノール 100 ml 中で、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去した後、炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して (ヘキサン/酢酸エチル = 9/1)、目的物を得た。黄色液体 収量 12.72 g 収率 70%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.41 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.43 (2H, q, J = 7.1 Hz), 8.49 (1H, s); IR (neat) 1728, 1522, 1304, 1285, 1246, 1196, 1152, 1094, 1038 cm<sup>-1</sup>

2) [2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メタノール水素化リチウムアルミニウム 2.17 g (5.7, 1 ミリモル) のテトラヒドロフラン 80 ml 懸濁液に、氷冷下、2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸エチル 8.579 g (38.10 ミリモル) のテトラヒドロフラン 40 ml 溶液を滴下し、0°C で 1 時間撹拌した。反応液を氷冷下、水 2 ml、1.5% 水酸化ナトリウム水溶液 2 ml、水 5 ml を順次滴下して、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、そのまま室温で 2 時間撹拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた母液の溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して (ヘキサン/酢酸エチル = 6/1 - 1/1)、目的物を得た。褐色液体 収量 5.499 g 収率 79%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 2.24 (1H, t, J = 5.7 Hz), 4.97 (2H, d, J = 5.6 Hz), 7.82 (1H, s); IR (neat) 3308, 1532, 1456, 1333, 1312, 1196, 1144, 1036 cm<sup>-1</sup>

3) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[ (2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル)メチル]プロピオン酸エチル [2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]メタノール 2.61 g (14.3 ミリモル)、トリエチルアミン 2.39 ml (17.1 ミリモル) の酢酸エチル 40 ml 溶液に氷冷下塩化メタンスルホン 1.80 g (15.7 ミリモル) の酢酸エチル 10 ml 溶液を滴下し、そのまま 10 分間撹拌した。生じた沈殿

を濾過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。集めた浮遊の溶媒を減圧留去して、メタンスルホン酸エステルの粗生成物を黄色液体として得た。(4-フルオロベンゾイル)酢酸エチル2.998g(14.26ミリモルの1,2-ジメトキシエタン30ml溶液に氷冷下60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁剤0.57g(14.3ミリモル)を加え、そのまま0.5時間攪拌した。これに上で得たメタンスルホン酸エステルの1,2-ジメトキシエタン10ml溶液を室温で加え、室温で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサノール/酢酸エチル=9/1-6/1)、目的物を得た。白色結晶 収量4.275g 収率80%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.15 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.61 (2H, d, J = 7.0Hz), 4.15 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.57 (1H, t, J = 7.1 Hz), 7.17 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.70 (1H, s), 8.04 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.9 Hz); IR (neat) 1740, 1732, 1682, 1599, 1508, 1456, 1329, 1300, 1238, 1194, 1157, 1034, 849 cm<sup>-1</sup>

4) (1RS, 2RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[[2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル]プロピオン酸エチル

塩化亜鉛2.80g(20.5ミリモル)をジエチルエーテル50ml中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム1.55g(4.1ミリモル)を室温で加え、そのまま2時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[[2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル]プロピオン酸エチル3.856g(10.27ミリモル)のジエチルエーテル30ml溶液を室温で加え、そのまま2時間攪拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサノール/酢酸エチル=6/1-3/1)、目的物を得た。無色液体 収量1.989g 収率51%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.27 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.64 (1H, d, J = 3.0Hz), 2.98 (1H, ddd, J = 4.0 Hz, 6.2 Hz, 10.2 Hz), 3.23 (1H, dd, J = 4.2Hz, 15.2 Hz), 3.39 (1H, dd, J = 10.2 Hz, 15.2 Hz), 3.99 (2H, q, J = 7.1Hz), 5.03 (1H, dd, J = 2.9 Hz, 6.3 Hz), 7.06 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.36 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.7 Hz), 7.59 (1H, s); IR (neat) 3409, 1726, 1510, 1454, 1329, 1300, 1225, 1192, 1150, 1034,

839 cm<sup>-1</sup>

5) (1RS, 2RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[[2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル]プロピオン酸

(1RS, 2RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[[2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル]プロピオン酸エチル1.883g(4.990ミリモル)のメタノール20ml溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液9.98ml(9.98ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1N塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサノール/酢酸エチル=3/1-1/1)、目的物を得た。淡黄色液体 収量1.420g 収率82%  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 3.04 (1H, ddd, J = 4.0 Hz, 5.8 Hz, 9.7 Hz), 3.18 (1H, dd, J = 3.6 Hz, 15.0 Hz), 3.40 (1H, dd, J = 10.0 Hz, 15.4 Hz), 5.13 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.38 (2H, dd, J = 5.4Hz, 8.6 Hz), 7.59 (1H, s); IR (neat) 3500-2900, 1715, 1510, 1456, 1331, 1300, 1227, 1196, 1152, 1040, 841 cm<sup>-1</sup>

6) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[[2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン

(1RS, 2RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[[2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル]プロピオン酸1.310g(1.310ミリモル)のテトラヒドロフラン50ml溶液にトリエチルアミン0.78ml(5.63ミリモル)、ジフェニルホスホリアジド1.14g(4.13ミリモル)を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサノール/酢酸エチル=3/1-1/1)、目的物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 2.58 (1H, dd, J = 5.2 Hz, 15.0 Hz), 2.69 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 15.0 Hz), 4.23-4.35 (1H, m), 5.67 (1H, br s), 5.83 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.13 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.32 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.8Hz), 7.49 (1H, s); IR (neat) 3272, 11780-1730, 1514, 1456, 1331, 1300, 1233, 1194, 1118, 1032 cm<sup>-1</sup>

7) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-[[2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル]-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシ酸 tert-ブチル

(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-

[ [ 2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル] メチル ]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 1, 062 g (3, 067ミリモル)、二炭酸ジ-tert-ブチル 0.80 g (3, 68ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 37 mg (0, 31ミリモル) のアセトニトリル 10 ml 溶液を室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 1.186 g 収率 87%

mp 192-193°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.55 (9H, s), 2.99 (1H, dd, J = 7.4 Hz, 15.0 Hz), 3.09 (1H, d, J = 5.2 Hz, 15.4 Hz), 4.75 (1H, dt, J = 4.9 Hz, 14.9 Hz), 5.73 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.04 (1H, s), 7.06 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.22 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.4 Hz); IR (KBr) 1792, 1370, 1304, 1192, 1163, 1034 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S: C, 51.12; H, 4.06; N, 6.28. Found: C, 50.94; H, 4.10; N, 6.48.

8) N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[ [ 2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル] メチル ] エチル ] カルバミン酸 tert-ブチル

(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-[ [ 2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル] メチル ]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル 1.079 g (2, 417ミリモル) のメタノール 10 ml-テトラヒドロフラン 10 ml 溶液に水酸化ナトリウム 0.11 g (2, 66ミリモル) のメタノール 5 ml 溶液を氷冷下に加え、室温で3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.842 g 収率 83% mp 137-138°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.38 (9H, s), 2.61 (1H, br s), 3.07 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.94-4.05 (1H, m), 4.76 (1H, br d, J = 8.4 Hz), 4.91 (1H, br s), 7.08 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.38 (2H, d, J = 5.4 Hz), 8.6 (2H), 7.61 (1H, s); IR (KBr) 3337, 1682, 1532, 1138, 1038 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S: C, 51.42; H, 4.79; N, 6.66. Found: C, 51.50; H, 4.70; N, 6.90.

【0301】実施例169

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[ [ 2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル] メチル ] エチル ] ナフタレン-1-カルボキサミド 1) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオ

ロフェニル)-3-[ 2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル] プロパン-1-オール N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[ [ 2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル] メチル ] エチル ] カルバミン酸 tert-ブチル 0.711 g (1, 691ミリモル)、濃塩酸 0.5 ml のメタノール 5 ml 溶液を10分間加熱還流した。反応液を水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲル (APSタイプ) カラムクロマトグラフィーにて精製して (酢酸エチル)、目的物を得た。無色液体 収量 0.534 g 収率 99% <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 2.82 (1H, dd, J = 9.4 Hz, 14.8 Hz), 3.08-3.26 (2H, m), 4.56 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.09 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.36 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.8 Hz), 7.68 (1H, s); IR (neat) 3364, 1507, 1456, 1331, 1300, 1225, 1192, 1144, 1032, 837 cm<sup>-1</sup>

2) 4-フルオロ-N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[ [ 2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル] メチル ] エチル ] ナフタレン-1-カルボキサミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[ 2-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-5-イル] プロパン-1-オール 0.226 g (0, 702ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエタン 0.13 g (0, 71ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水溶液 0.11 g (0, 71ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジミド、塩酸 0.14 g (0, 71ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.301 g 収率 87%

mp 197-198°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz) δ 3.28 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.62-4.76 (1H, m), 4.97 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.18 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.11 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 5.4 Hz, 7.8 Hz), 7.47-7.65 (5H, m), 7.68 (1H, s), 7.80-7.86 (1H, m), 8.08-8.12 (1H, m); IR (KBr) 3264, 1642, 1626, 1601, 1535, 1512, 1454, 1331, 1300, 1227, 1192, 1140, 1040, 760 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S: C, 58.53; H, 3.48; N, 5.69. Found: C, 58.30; H, 3.68; N, 5.76.

【0302】実施例170

N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)

-2-ヒドロキシ-1-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)メチルエチル-4-フルオロ-1-ナフタレンカルボキシミド

1) 3-ヒドロキシルエタン (5.0 g, 46.2 ミリモル) の N,N-ジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液に 2,2,2-トリフルオロ-1-ヨードエタン (10.7 g, 50.9 ミリモル) および炭酸カリウム (12.8 g, 92.5 ミリモル) を加え、80°C で終夜攪拌した。反応液を水 (200 ml) で希釈し、ジエチルエーテル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1) で精製し、3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ) トルエン (7.60 g, 86%) を無色油状物として得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1752, 1680, 1615, 1588, 1487.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.34 (3H, s), 4.33 (2H, q, J = 8.0 Hz), 6.70-6.90 (3H, m), 7.20 (1H, t, J = 7.6 Hz).

2) 3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ) トルエン (7.34 g, 38.6 ミリモル) の四塩化炭素 (100 ml) 溶液に N-プロモスクシンイミド (7.56 g, 42.5 ミリモル) および 2,2'-アゾビス (イソブチロニトリル) (633 mg, 3.86 ミリモル) を加え、終夜加熱還流した。不溶物をセライトを用いてろ過し、ろ液を濃縮し、プロモ体を調製した。3-オキソ-3-(4-フルオロフェニル) プロピオン酸エチル (7.3 g, 34.7 ミリモル) の 1,2-ジメトキシエタン (70 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60% 油性, 1.39 g, 34.7 ミリモル) を水冷下加え、室温で 30 分攪拌した。反応液の中に先に合成したプロモ体の 1,2-ジメトキシエタン (20 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で 1 時間攪拌した。反応液を水 (200 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)メチルプロピオン酸エチル (4.23 g, 31%) を得た。

$mp$  48-49°C  
 $IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1738, 1688, 1599, 1508, 1493, 1453.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{O}_4$ : C, 60.30; H, 4.55  
Found: C, 60.11; H, 4.36;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.23 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.30 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.11 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.30 (2H, q, J = 8.0 Hz), 4.56 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.70-6.96 (3H, m), 7.06-7.3

0 (3H, m), 7.92-8.10 (2H, m).

3) 塩化亜鉛 (2.81 g, 20.6 ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液に水素化ナトリウム (1.56 g, 41.2 ミリモル) を加えて室温で 30 分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)メチルプロピオン酸エチル (4.10 g, 10.3 ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で 30 分攪拌した。水冷下、反応液に 1 規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)メチルプロピオン酸エチル (3.51 g, 85%) を無色油状物として得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1715, 1605, 1590, 1510.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{O}_4 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ : C, 59.73; H, 5.06

Found: C, 59.55; H, 5.06.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.88-3.00 (3H, m), 3.90 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.30 (2H, q, J = 8.0 Hz), 5.01 (1H, brs), 6.60-6.82 (3H, m), 7.00-7.30 (3H, m), 7.32-7.44 (2H, m).

4) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)メチルプロピオン酸エチル (3.4 g, 8.49 ミリモル) のメタノール (15 ml) 溶液に、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (8.5 ml, 1.17, 0 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を 1 規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶させて、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)メチルプロピオン酸 (2.78 g, 88%) を得た。

$mp$  142-143°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1715, 1607, 1588.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{F}_4\text{O}_4$ : C, 58.07; H, 4.33

Found: C, 58.00; H, 4.27.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.82-3.10 (3H, m), 4.29 (2H, q, J = 8.0 Hz), 5.06 (1H, d, J = 4.4 Hz), 6.69 (1H, s), 6.70-7.02 (2H, m), 7.00-7.24 (3H, m), 7.30-7.44 (2H, m).

5) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)

ル)-3-ヒドロキシ-2-( (3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸 (2.68 g, 7.20 ミリモル) のテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液に、ジエチルホスホルアジド (1.71 ml, 7.92 ミリモル) とトリエチルアミン (1.51 ml, 10.8 ミリモル) を加え、3時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶させて、(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-( (3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル) メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2.31 g, 87%) を得た。  
mp 148-149°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1759, 1609, 1590, 1514.  
Anal. Calcd for  $C_{18}H_{15}F_6NO_5$ : C, 58.54; H, 4.09; N, 3.79

Found: C, 58.54; H, 4.01; N, 3.88.  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.12-2.38 (2H, m), 4.16-4.28 (1H, m), 4.32 (2H, q, J = 8.0 Hz), 5.17 (1H, brs), 5.79 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.62 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.72 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.77-6.84 (1H, m), 7.04-7.42 (5H, m).

6) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-( (3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル) メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (1.2 g, 3.25 ミリモル) のエタノール (10 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 ml, 1.6 ミリモル) を加え、2時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル)-1-プロパノール (913 mg, 82%) を得た。  
mp 94-95°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1605, 1588, 1508, 1489, 1454  
Anal. Calcd for  $C_{17}H_{17}F_6NO_2$ : C, 59.47; H, 4.99; N, 4.08

Found: C, 59.34; H, 4.87; N, 4.19.  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.33 (1H, dd, J = 14.0, 10.6 Hz), 2.78 (1H, dd, J = 14.0, 3.0 Hz), 3.20-3.34 (1H, m), 4.33 (2H, q, J = 8.0 Hz), 4.66 (1H, d, J = 4.6 Hz), 6.70-6.90 (3H, m), 7.00-7.16 (2H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.30-7.44 (2H, m).

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-( (3-(2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル) -1-プロパノール (181 mg, 0.

53 ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に4-フルオロオクタレンカルボン酸 (100 mg, 0.53 ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (151 mg, 0.79 ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトアゾール (81 mg, 0.53 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (206 mg, 76%) を得た。

mp 192-193°C  
 $IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1642, 1626, 1601, 1512.  
Anal. Calcd for  $C_{28}H_{22}F_6NO_5 \cdot 0.1H_2O$ : C, 65.02; H, 4.32; N, 2.71  
Found: C, 64.89; H, 4.43; N, 2.93.  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.78 (1H, dd, J = 14.6, 11.0 Hz), 3.04 (1H, dd, J = 14.6, 4.0 Hz), 4.28 (2H, q, J = 8.0 Hz), 4.70-4.88 (1H, m), 5.09 (1H, d, J = 3.8 Hz), 5.90 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.76-7.36 (8H, m), 7.40-7.60 (4H, m), 7.77 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.09 (1H, d, J = 7.6 Hz).

#### [0303] 実施例 171

N-( (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-( (3-(2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル) メチル) エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(2-フルオロフェニル)-3-( (3-(2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル)-1-プロパノール (183 mg, 0.53 ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (100 mg, 0.53 ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (153 mg, 0.80 ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトアゾール (81 mg, 0.53 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (225 mg, 82%) を得た。

mp 172-173°C  
 $IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1636, 1605, 1588, 1510.  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.90-2.08 (2H, m), 2.10-2.36 (2H, m), 2.60-2.80 (3H, m), 2.97 (1H, dd, J = 14.2, 4.0 Hz), 3.78 (1H, s), 4.30 (2H, q, J = 8.2 Hz).

4.60-4.76 (1H, m), 5.01 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.82-6.00 (1H, m), 6.17 (1H, d, J = 11.8 Hz), 6.77 (1H, s), 6.80-6.92 (1H, m), 6.94-7.30 (7H, m), 7.38-7.50 (2H, m).

【0304】実施例172

N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ)フェニル)メチル)エチル)-4-フルオロ-1-ナフタレンカルボキサミド  
1) 3-ヒドロキシトルエン (5.0 g, 46.2 ミリモルの) N, N-ジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液に 2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-1-ヨードプロパン (1.2 g, 3 g, 5.0. 9 ミリモル) および炭酸カリウム (1.2 g, 8 g, 9.2. 5 ミリモル) を加え、80°C で終夜撹拌した。反応液を水 (200 ml) で希釈し、ジエチルエーテル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=10:1) で精製し、3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ)トルエン (10.0 g, 9.7%) を無色油状物として得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1607, 1588, 1491, 1458.

Anal. Calcd for  $C_{24}H_{18}F_8O_4$ : C, 53.20; H, 4.64

Found: C, 53.01; H, 4.40.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.34 (3H, s), 4.32 (2H, tt, J = 12.0, 1.6 Hz), 6.07 (1H, tt, J = 53.2, 5.0 Hz), 6.70-6.90 (3H, m), 7.16-7.24 (1H, m).

2) 3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ)トルエン (7.0 g, 31.5 ミリモル) の四塩化炭素 (100 ml) 溶液に N-ブロモスクシンイミド (6.17 g, 34.7 ミリモル) および 2'-アゾビス (イソブチロニトリル) (517 mg, 3.15 ミリモル) を加え、終夜加熱還流した。不溶物をセライトを用いてろ過し、ろ液を濃縮し、ブロモ体を調整した。3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (5.96 g, 28.4 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (60 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60% 油性, 1.13 g, 28.4 ミリモル) を氷冷下に加え、室温で 30 分撹拌した。反応液の中に先に合成したブロモ体の 1, 2-ジメトキシエタン (20 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で 1 時間撹拌した。反応液を水 (200 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し、ジソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-(3-(2, 2, 3, 3-テトラ

フルオロプロピルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (5.63 g, 4.6%) を得た。

mp 55-56°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1738, 1688, 1599, 1508, 1489, 1449.

Anal. Calcd for  $C_{21}H_{15}F_8O_4$ : C, 58.61; H, 4.45

Found: C, 58.50; H, 4.41.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.13 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.30 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.11 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.20-4.38 (2H, m), 4.56 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.05 (1H, tt, J = 53.0, 5.0 Hz), 6.70-6.88 (2H, m), 6.91 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.06-7.30 (3H, m), 7.92-8.08 (2H, m).

3) 塩化亜鉛 (3.50 g, 25.6 ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (1.93 g, 51.1 ミリモル) を加えて室温で 30 分撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液に 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-(3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (5.0 g, 1.2. 8 ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で 30 分撹拌した。氷冷下、反応液に 1 規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (4.99 g, 9.0%) を無色油状物として得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1725, 1605, 1588, 1511.

Anal. Calcd for  $C_{21}H_{15}F_8O_4$ : C, 58.33; H, 4.90

Found: C, 58.20; H, 4.92.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.94 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.89 (1H, d, J = 2.8 Hz), 2.92-3.02 (3H, m), 3.90 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.29 (2H, t, J = 12.0 Hz), 5.02 (1H, s), 6.05 (1H, tt, J = 53.0, 5.0 Hz), 6.62-6.82 (3H, m), 7.00-7.24 (3H, m), 7.32-7.44 (2H, m).

4) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (4.75 g, 11.0 ミリモル) のメタノール (40 ml) 溶液に、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (11 ml, 22.0 ミリモル) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を 1 規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジソプロピルエーテル-ヘキサンより再結晶させて、(2RS, 3RS)-3-(4-

フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸(3.91 g, 8.8%)を得た。

mp 114-115°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1715, 1607, 1512.

Anal. Calcd for  $C_{19}H_{17}F_9O_4$ : C, 56.44; H, 4.24

Found: C, 56.52; H, 4.35.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.84-3.08 (3H, m), 4.19-4.37 (2H, m), 5.06 (1H, d, J = 4.4 Hz), 6.04 (1H, tt, J = 53.0, 5.0 Hz), 6.60-6.68 (1H, m), 6.68-6.80 (2H, m), 7.00-7.30 (3H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

5) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸(2.0 g, 4.95ミリモルのテトラヒドロフラン(40 ml)溶液に、ジフェニルホスホリルアジド(1.17 ml, 5.44ミリモル)とトリエチルアミン(1.04 ml, 7.43ミリモル)を加え、3時間加熱還流した。反応液を放冷後、水(200 ml)を加えて酢酸エチル(200 ml)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチルへキサンより再結晶させて、(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(1.68 g, 8.5%)を得た。

mp 113-114°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1759, 1608, 1588, 1514.

Anal. Calcd for  $C_{19}H_{15}F_9NO_3$ : C, 56.89; H, 4.02; N, 3.49

Found: C, 56.99; H, 4.15; N, 3.53.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.10-2.40 (2H, m), 4.18-4.40 (3H, m), 5.22 (1H, brs), 5.79 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.05 (1H, tt, J = 53.2, 5.0 Hz), 6.59 (1H, s), 6.66-6.82 (2H, m), 7.04-7.40 (5H, m).

6) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(1.0 g, 2.49ミリモルのエタノール(10 ml)溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液(1.56 ml, 12.5ミリモル)を加え、3時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水(100 ml)で希釈し、酢酸エチル(100 ml)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、残留物を酢酸エチルへキサンから再結晶させて(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ)フェニル)-1-プロパノール(82

5 mg, 8.8%)を得た。

mp 77-78°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1605, 1586, 1508, 1489.

Anal. Calcd for  $C_{18}H_{18}F_9NO_2$ : C, 57.60; H, 4.83; N, 3.73

Found: C, 57.62; H, 4.70; N, 3.76.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.33 (1H, dd, J = 14.0, 10.4 Hz), 2.79 (1H, dd, J = 14.0, 3.0 Hz), 3.22-3.34 (1H, m), 4.32 (2H, t, J = 12.0 Hz), 4.66 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.06 (1H, tt, J = 53.0, 5.0 Hz), 6.70-6.90 (3H, m), 7.00-7.14 (2H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.30-7.44 (2H, m).

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ)フェニル)-1-プロパノール(197 mg, 0.53ミリモル)のアセトニトリル(20 ml)溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸(100 mg, 0.53ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(151 mg, 0.79ミリモル)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(81 mg, 0.53ミリモル)を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水(100 ml)で希釈し、酢酸エチル(100 ml)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチルへキサンから再結晶させて、表題化合物(240 mg, 8.4%)を得た。

mp 160-161°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1641, 1626, 1601, 1535, 1512.

Anal. Calcd for  $C_{25}H_{23}F_9NO_3 \cdot 0.2H_2O$ : C, 63.21; H, 4.28; N, 2.54

Found: C, 62.99; H, 4.39; N, 2.84.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.79 (1H, dd, J = 14.4, 10.6 Hz), 3.04 (1H, dd, J = 14.4, 4.0 Hz), 4.28 (2H, t, J = 12.0 Hz), 4.70-4.84 (1H, m), 5.10 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.01 (1H, tt, J = 53.0, 5.0 Hz), 6.74-7.30 (5H, m), 7.40-7.60 (4H, m), 7.77 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.09 (1H, d, J = 7.6 Hz).

【0305】実施例173

N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ)フェニル)メチル)エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(2-フルオロフェニル)-3-(3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルオキシ)フェニル)-1-プロパノール(200 mg, 0.53ミリモル)のアセトニトリル(20 ml)

溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘブテソ-1-カルボン酸(100 mg, 0.53ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(153 mg, 0.80ミリモル)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(81 mg, 0.53ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100 ml)で希釈し、酢酸エチル(100 ml×2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチルヘキサンから再結晶させて、表題化合物(224 mg, 7.7%)を得た。

mp 169-170°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup>: 1640, 1605, 1587, 1510.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.90-2.08 (2H, m), 2.10-2.28 (2H, m), 2.60-2.80 (3H, m), 2.97 (1H, dd, J = 14.6, 4.0 Hz), 3.77 (1H, brs), 4.30 (2H, t, J = 12.0 Hz), 4.58-4.76 (1H, m), 5.02 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.70-5.82 (1H, m), 5.84-5.98 (1H, m), 6.04 (1H, t, J = 53.0, 5.0 Hz), 6.17 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.75 (1H, s), 6.78-6.90 (2H, m), 6.90-7.30 (6H, m), 7.38-7.50 (2H, m).

【0306】実施例174

4-フルオロ-N-(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-フェニル-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル-1-ナフタレンカルボキサミド 1) 3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチル(28.6 g, 145ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン(150 ml)溶液に水酸化ナトリウム(60%油性, 5.65 g, 141ミリモル)を水冷下に加え、室温で1時間攪拌した。反応液の中に4-トリフルオロメチルベンジルプロミド(33.8 g, 141ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン(50 ml)溶液を滴下し、反応液を室温で2時間攪拌した。反応液を水(500 ml)の中に注ぎ、酢酸エチル(500 ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン)で精製し、3-オキソ-3-フェニル-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(45.4 g, 7.5%)を黄色油状物として得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup>: 1738, 1688.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.11 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.39 (2H, d, J = 7.8 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.63 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.10-7.64 (7H, m), 7.96 (2H, d, J = 8.4 Hz).

2) 塩化亜鉛(14.7 g, 108ミリモル)のジエチルエーテル(250 ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(8.2 g, 216ミリモル)を加えて室温で2時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-オキソ-3-

フェニル-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸(22 g, 54ミリモル)のジエチルエーテル(50 ml)溶液を加えて室温で30分攪拌した。水冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンし、更に水(200 ml)を加え、酢酸エチル(300 ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン)で精製し、(2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-フェニル-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(15.6 g, 8.3%)を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup>: 1717.

Anal. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 64.77; H, 5.44

Found: C, 64.65; H, 5.67.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.91 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.96-3.10 (3H, m), 3.88 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.00-5.08 (1H, m), 7.12-7.56 (9H, m).

3) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-フェニル-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(10.0 g, 28.4ミリモル)のメタノール(40 ml)溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(28.4 ml, 56.8ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル(200 ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチルヘキサンから再結晶させて(2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-フェニル-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸(7.87 g, 8.6%)を得た。

mp 138-139°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup>: 1694.

Anal. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 62.96; H, 4.66

Found: C, 62.90; H, 4.89.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.90-3.12 (3H, m), 5.11 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.30-7.42 (5H, m), 7.46 (2H, d, J = 8.0 Hz).

4) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-フェニル-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸(7 g, 21.6ミリモル)のテトラヒドロフラン(200 ml)溶液に、ジフェニルホスヒルアジド(5.12 ml, 23.7ミリモル)とトリエチルアミン(4.5 ml, 3.2, 4ミリモル)を加え、4時間加熱還流した。反応液を放冷後、水(200 ml)を加えて酢酸エチル(200 ml×2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチルヘキサンから再結晶させて(4RS, 5SR)-5-フェニル-4-(4-(トリフ



ルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン(6.5g, 9.3%)を得た。

mp 158-159°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm $^{-1}$ : 1732.

Anal. Calcd for C $_{17}$ H $_{14}$ F $_3$ N $_2$ : C, 63.55; H, 4.39; N, 4.36

Found: C, 63.38; H, 4.60; N, 4.21.

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ) $\delta$ : 2.22-2.42 (1H, m), 2.37 (1H, s), 4.20-4.34 (1H, m), 5.05 (1H, s), 5.83 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.30-7.50 (5H, m), 7.54 (2H, d, J = 8.0 Hz).

5) (4RS, 5SR)-5-フェニル-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン(6.0g, 1.8, 7ミリモル)のエタノール(100ml)溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液(11.7ml, 9.3ミリモル)を加え、4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水(300ml)で希釈し、酢酸エチル(300ml $\times$ 2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-フェニル-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(4.8g, 8.7%)を得た。

mp 64-65°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm $^{-1}$ : 1584, 1331.

Anal. Calcd for C $_{16}$ H $_{16}$ F $_3$ N $_2$ O: C, 65.08; H, 5.46; N, 4.74

Found: C, 65.05; H, 5.65; N, 4.62.

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ) $\delta$ : 2.45 (1H, dd, J = 13.8, 10.2 Hz), 2.91 (1H, dd, J = 13.8, 2.8 Hz), 3.22-3.36 (1H, m), 4.65 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.20-7.42 (7H, m), 7.53 (2H, d, J = 8.0 Hz).

6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-フェニル-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(500mg, 1.69ミリモル)のアセトニトリル(300ml)溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸(322mg, 1.69ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩塩(487mg, 2.54ミリモル)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(259mg, 1.69ミリモル)を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml $\times$ 2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(650mg, 8.4%)を得た。

mp 217-218°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm $^{-1}$ : 1644, 1626, 1601, 1537.

Anal. Calcd for C $_{27}$ H $_{21}$ F $_3$ N $_2$ O: C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00

Found: C, 69.15; H, 4.59; N, 2.80.

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ) $\delta$ : 2.89 (1H, dd, J = 14.2, 10.6 Hz), 3.02-3.20 (2H, m), 4.78-4.96 (1H, m), 5.13 (1H, d, J = 3.8 Hz), 4.97 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.94-7.08 (1H, m), 7.10-7.70 (13H, m), 8.08 (1H, d, J = 7.6 Hz).

【0307】実施例175

N-(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-フェニル-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-3-フェニルプロパノアミド(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-フェニル-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(500mg, 1.69ミリモル)の酢酸エチル(15ml)溶液に3-フェニルプロピオニルクロリド(377ml, 2.54ミリモル)および飽和重曹水(15ml)を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml $\times$ 2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物(628mg, 8.7%)を得た。

mp 147-148°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm $^{-1}$ : 1632, 1547, 1537.

Anal. Calcd for C $_{25}$ H $_{24}$ F $_3$ N $_2$ O: C, 70.24; H, 5.66; N, 3.28

Found: C, 70.28; H, 5.85; N, 3.13.

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ) $\delta$ : 2.38 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.60-2.80 (2H, m), 2.86 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.08 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.38-4.50 (1H, m), 4.80-4.88 (1H, m), 5.34 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.04-7.40 (12H, m), 7.46 (2H, d, J = 8.0 Hz).

【0308】実施例176

4-フルオロ-N-(1RS, 2SR)-2-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド(1) 3-フルオロ安息香酸(25.5g, 182ミリモル)のテトラヒドロフラン(300ml)溶液に1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール(32.4g, 200ミリモル)を加え、室温で30分撹拌した。反応液にマロン酸モノエチルマグネシウム塩(27.1g, 94.7ミリモル)を加え、30分加熱還流した。反応液に酢酸エチル(50ml)および水(50ml)を加え、更に水層のpHが酸性になるまで塩酸を加えた。反応液を酢酸エチル(200ml $\times$ 2)で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製し、3-（3-フルオロフェニル）-3-オキソプロピオン酸エチル（34.6g, 91%）を無色油状物として得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1738, 1694, 1651, 1589.

Anal. Calcd for  $C_{11}H_{11}FO_3$ : C, 62.85; H, 5.27

Found: C, 62.76; H, 5.24.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.26 (9H, t, J = 7.0 Hz), 1.34 (3/4H, t, J = 7.0 Hz), 3.97 (6/4H, s), 4.18-4.32 (2H, m), 5.66 (1/4H, s), 7.10-7.76 (4H, m), 2)

3-（3-フルオロフェニル）-3-オキソプロピオン酸エチル（20g, 95ミリモル）の1, 2-ジメトキシエタン（100ml）溶液に水素化ナトリウム（60%油性, 3.80g, 95ミリモル）を氷冷下に加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に4-トリフルオロメチルベンジルプロミド（2.2.7g, 95ミリモル）の1, 2-ジメトキシエタン（50ml）溶液を滴下し、反応液を室温で4時間攪拌した。反応液を水（300ml）の中に注ぎ、酢酸エチル（500ml  $\times$  2）で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン：ヘキサン＝1：1-トルエン）で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて3-（3-フルオロフェニル）-3-オキソ-2-（（4-（トリフルオロメチル）フェニル）メチル）プロピオン酸エチル（28.8g, 82%）を得た。

mp 50-51°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1738, 1694, 1618, 1590.

Anal. Calcd for  $C_{19}H_{16}F_4O_3$ : C, 61.96; H, 4.38

Found: C, 61.96; H, 4.33.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.12 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.39 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.12 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.57 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.22-7.80 (8H, m).

3) 塩化亜鉛（14.8g, 108.6ミリモル）のジエチルエーテル（150ml）溶液に水素化ホウ素ナトリウム（8.22g, 217ミリモル）を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-（3-フルオロフェニル）-3-オキソ-2-（（4-（トリフルオロメチル）フェニル）メチル）プロピオン酸エチル（20g, 54.3ミリモル）のジエチルエーテル（50ml）溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水（200ml）を加え、酢酸エチル（300ml  $\times$  2）で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1-1：1）で精製し、（2RS, 3RS）-3-（3-フルオロフェニル）-3-ヒドロキシ-2-（（4-（トリフルオロメチル）フェニル）メチル）プロピオン酸エチル（19.4g, 48.96%）を無色油状物として得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1726, 1713, 1617, 1593.

Anal. Calcd for  $C_{19}H_{16}F_4O_3$ : C, 61.62; H, 4.90

Found: C, 61.46; H, 4.83.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.90-3.16 (4H, m), 3.91 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.00-5.10 (1H, m), 6.92-7.40 (6H, m), 7.48 (2H, d, J = 8.0 Hz).

4) (2RS, 3RS)-3-（3-フルオロフェニル）-3-ヒドロキシ-2-（（4-（トリフルオロメチル）フェニル）メチル）プロピオン酸エチル（19g, 51.3ミリモル）のメタノール（100ml）溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液（51ml, 102ミリモル）を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル（200ml  $\times$  2）で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて（2RS, 3RS）-3-（3-フルオロフェニル）-3-ヒドロキシ-2-（（4-（トリフルオロメチル）フェニル）メチル）プロピオン酸（15.6g, 89%）を得た。

mp 128-129°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1713, 1618, 1593.

Anal. Calcd for  $C_{17}H_{14}F_4O_3$ : C, 59.65; H, 4.12

Found: C, 59.53; H, 3.85.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.87-3.17 (3H, m), 5.13 (1H, s), 6.90-7.42 (6H, m), 7.47 (2H, d, J = 8.0 Hz).

5) (2RS, 3RS)-3-（3-フルオロフェニル）-3-ヒドロキシ-2-（（4-（トリフルオロメチル）フェニル）メチル）プロピオン酸（10.0g, 29.2ミリモル）のテトラヒドロフラン（250ml）溶液に、ジフェニルホスホリアルジド（6.9ml, 32.1ミリモル）とトリエチルアミン（6.1ml, 43.8ミリモル）を加え、4時間加熱還流した。反応液を放冷後、水（200ml）を加えて酢酸エチル（200ml  $\times$  2）で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて（4RS, 5SR）-5-（3-フルオロフェニル）-4-（（4-（トリフルオロメチル）フェニル）メチル）-1, 3-オキサジピン-2-オン（8.88g, 90%）を得た。

mp 143-144°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1761, 1618, 1593.

Anal. Calcd for  $C_{17}H_{13}F_4NO_3$ : C, 60.18; H, 3.86; N, 4.13

Found: C, 60.06; H, 3.85; N, 4.06.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.24-2.48 (2H, m), 4.20-4.36 (1H, m), 5.03 (1H, s), 5.81 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.0-7.22 (5H, m), 7.36-7.50 (1H, m), 7.56 (2H, d, J = 8.0 Hz).

6) (4RS, 5SR)-5-(3-フルオロフェニル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル-1, 3-オキサゾリジ-2-オン (7.0 g, 20.6 ミリモル) のエタノール (100 ml) 溶液に 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (12.9 ml, 103 ミリモル) を加え、4 時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (300 ml) で希釈し、酢酸エチル (300 ml) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (5.43 g, 8.4%) を得た。

mp 81-82°C

 $IR_{\nu} \max^{KBr} cm^{-1}$ : 1616, 1590.Anal. Calcd for  $C_{18}H_{15}F_5NO$ : C, 61.34; H, 4.83; N, 4.47.

Found: C, 61.31; H, 4.81; N, 4.37.

 $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.80-1.70 (2H, br), 2.43 (1H, d,  $J = 13.6$ , 9.8 Hz), 2.83 (1H, dd,  $J = 13.6$ , 2.8 Hz), 3.26-3.40 (1H, m), 4.69 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 6.94-7.08 (1H, m), 7.16 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.20-7.42 (3H, m), 7.55 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz).

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44 ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に 4-フルオロナフタレンカルボン酸 (274 mg, 1.44 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (412 mg, 2.15 ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (221 mg, 1.44 ミリモル) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (573 mg, 8.2%) を得た。

mp 200-201°C

 $IR_{\nu} \max^{KBr} cm^{-1}$ : 1644, 1626.Anal. Calcd for  $C_{27}H_{25}F_5NO_2 \cdot 0.1H_2O$ : C, 66.56; H, 4.18; N, 2.87.

Found: C, 66.39; H, 3.99; N, 2.97.

 $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.80-3.12 (2H, m), 3.20-3.50 (1H, br), 4.72-4.90 (1H, m), 5.15 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz), 6.02 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 6.92-7.62 (12H, m), 7.67 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.08 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz).

## 【0309】実施例 177

N-(1RS, 2SR)-2-(3-フルオロフェニル)

-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (167 mg, 0.53 ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 (100 mg, 0.53 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (153 mg, 0.80 ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (81 mg, 0.53 ミリモル) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (209 mg, 8.1%) を得た。

mp 151-152°C

 $IR_{\nu} \max^{KBr} cm^{-1}$ : 1638, 1618, 1590, 1518, 1327.Anal. Calcd for  $C_{28}H_{25}F_5NO_2 \cdot 0.2H_2O$ : C, 69.04; H, 5.25; N, 2.88.

Found: C, 68.98; H, 5.16; N, 2.94.

 $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.90-2.10 (2H, m), 2.12-2.28 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.84 (1H, dd,  $J = 14.4$ , 10.6 Hz), 3.00 (1H, dd,  $J = 15.0$ , 4.0 Hz), 3.61 (1H, brs), 4.60-4.80 (1H, m), 5.09 (1H, brs), 5.82 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 5.84-5.98 (1H, m), 6.16 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz), 6.92-7.42 (9H, m), 7.53 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz).

## 【0310】実施例 178

N-(1RS, 2SR)-2-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-3-フェニルプロパンアミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44 ミリモル) の酢酸エチル (20 ml) 溶液に 3-フェニルプロピオンクロリド (320 ml, 2.15 ミリモル) および飽和重曹水 (20 ml) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (528 mg, 8.3%) を得た。

mp 151-152°C

 $IR_{\nu} \max^{KBr} cm^{-1}$ : 1651, 1620, 1590.Anal. Calcd for  $C_{28}H_{25}F_5NO_2$ : C, 67.41; H, 5.20; N, 3.14.

Found: C, 67.38; H, 5.05; N, 3.10.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.36-2.44 (2H, m), 2.60-2.76 (2H, m), 2.80-2.94 (2H, m), 3.20-3.28 (1H, m), 4.30-4.48 (1H, m), 4.80-4.90 (1H, m), 5.35 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.92-7.40 (11H, m), 7.46 (2H, d, J = 8.0 Hz).

### 【0311】実施例179

4-フルオロ-N-(1RS, 2SR)-2-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 2-フルオロ安息香酸 (25.3g, 181ミリモル) のテトラヒドロフラン (300ml) 溶液に1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (32.2g, 198ミリモル) を加え、室温で30分攪拌した。反応液にマロン酸モノエチルマグネシウム塩 (27.1g, 94.7ミリモル) を加え、30分加熱還流した。反応液に酢酸エチル (50ml) および水 (50ml) を加え、更に水層のpHが酸性になるまで濃塩酸を加えた。反応液を酢酸エチル (200ml × 2) で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン: 酢酸エチル = 9: 1-4: 1) で精製し、(2RS, 3RS)-3-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (31.9g, 8.4%) を無色油状物として得た。

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup>: 1748, 1694, 1651, 1611.

Anal. Calcd for C<sub>31</sub>H<sub>21</sub>F<sub>9</sub>O<sub>5</sub>: C, 62.85; H, 5.27

Found: C, 62.74; H, 5.24.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.99 (8/5H, d, J = 3.6 Hz), 4.18-4.30 (2H, m), 5.85 (1/5H, s), 7.06-7.32 (4H, m), 7.32-7.52 (2/5H, m), 7.52-7.64 (8/5H, m), 7.82-8.02 (2H, m).

2) 3-(2-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (20g, 95ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (100ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 3.80g, 95ミリモル) を氷浴下に加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に4-トリフルオロメチルペンジルプロミド (22.7g, 95ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (50ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で4時間攪拌した。反応液を水 (300ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (500ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (トルエン: ヘキサン = 1: 1-トルエン) で精製し、3-(2-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (25.7g, 73%) を無色油状物として得た。

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup>: 1744, 1690.

Anal. Calcd for C<sub>31</sub>H<sub>18</sub>F<sub>6</sub>O<sub>5</sub>: C, 61.96; H, 4.38

Found: C, 62.04; H, 4.31.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.12 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.24-3.50 (2H, m), 4.12 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.58 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.04-7.60 (7H, m), 7.78-7.90 (1H, m).

3) 塩化亜鉛 (14.8g, 108.6ミリモル) のジエチルエーテル (150ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (8.22g, 217ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(2-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (20g, 54.3ミリモル) のジエチルエーテル (50ml) 溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷浴下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (200ml) を加え、酢酸エチル (300ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン: 酢酸エチル = 9: 1-4: 1) で精製し、(2RS, 3RS)-3-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (16.2g, 81%) を無色油状物として得た。

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup>: 1717, 1618, 1586.

Anal. Calcd for C<sub>29</sub>H<sub>18</sub>F<sub>6</sub>O<sub>5</sub>: C, 61.62; H, 4.90

Found: C, 61.51; H, 4.74.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.96 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.84-3.20 (3H, m), 3.22 (1H, d, J = 3.8 Hz), 3.94 (2H, q, J = 7.4 Hz), 5.30-5.40 (1H, m), 6.98-7.38 (5H, m), 7.40-7.62 (3H, m).

4) (2RS, 3RS)-3-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (15.7g, 42.5ミリモル) のメタノール (100ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (43ml, 86ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (2RS, 3RS)-3-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (11.7g, 80%) を得た。

mp 122-123°C

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup>: 1713, 1491.

Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>16</sub>F<sub>6</sub>O<sub>5</sub>: C, 59.65; H, 4.12

Found: C, 59.60; H, 4.03.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.82-3.12 (2H, m), 3.12-3.30 (1H, m), 5.44 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.96-7.40 (5H, m), 7.40-7.60 (3H, m).

5) (2RS, 3RS)-3-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (10.0 g, 2.9, 2 ミリモル) のテトラヒドロフラン (250 ml) 溶液に、ジエチルホスホリルアジド (6.9 ml, 3.2, 1 ミリモル) とトリエチルアルミン (6.1 ml, 4.3, 8 ミリモル) を加え、4 時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (4RS, 5SR)-5-(2-フルオロフェニル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (8.73 g, 8.8%) を得た。  
mp 146-147°C

$IR \nu_{\max}^{KBr, cm^{-1}}$ : 1767.

Anal. Calcd for  $C_{17}H_{19}F_6NO_2$ : C, 60.18; H, 3.86; N, 4.13

Found: C, 59.99; H, 3.92; N, 3.90.

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.20-2.60 (2H, m), 4.26-4.46 (1H, m), 5.06 (1H, s), 6.05 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.0 (0-7.70 (8H, m).

6) (4RS, 5SR)-5-(2-フルオロフェニル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (7.0 g, 2.0, 6 ミリモル) のエタノール (100 ml) 溶液に 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (12.9 ml, 1.03 ミリモル) を加え、6 時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (300 ml) で希釈し、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(2-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (6.2 g, 9.6%) を無色油状物として得た。

$IR \nu_{\max}^{KBr, cm^{-1}}$ : 1618, 1584, 1487.

Anal. Calcd for  $C_{18}H_{19}F_3NO$ : C, 60.99; H, 4.86; N, 4.45

Found: C, 60.90; H, 4.81; N, 4.20.

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.0-1.8 (2H, br), 2.41 (1H, dd, J = 13.6, 11.0 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 14.0, 2.2 Hz), 3.36-3.48 (1H, m), 5.06 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.00-7.38 (3H, m), 7.48-7.62 (3H, m).

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(2-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44 ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に 4-フルオロ-1-ナフタレンカルボン酸 (274 mg, 1.44 ミリモ

ル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (412 mg, 2.15 ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (221 mg, 1.44 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (465 mg, 6.7%) を得た。

mp 190-191°C

$IR \nu_{\max}^{KBr, cm^{-1}}$ : 1645, 1628, 1601, 1537.

Anal. Calcd for  $C_{27}H_{29}F_3NO_2$ : C, 66.80; H, 4.15; N, 2.89

Found: C, 66.58; H, 4.12; N, 2.79.

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.94 (1H, dd, J = 14.2, 11.0 Hz), 3.23 (1H, dd, J = 14.2, 4.0 Hz), 3.72 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.74-4.94 (1H, m), 5.36-5.46 (1H, m), 5.96 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.96-7.74 (13H, m), 8.08 (1H, d, J = 8.4 Hz).

【0312】実施例 180

N-((1RS, 2SR)-2-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-3-フェニルプロパンアミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(2-フルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44 ミリモル) の酢酸エチル (20 ml) 溶液に 3-フェニルプロピオニルクロリド (320 ml, 2.15 ミリモル) および飽和重曹水 (20 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (497 mg, 7.8%) を得た。

mp 124-125°C

$IR \nu_{\max}^{KBr, cm^{-1}}$ : 1651, 1620, 1520.

Anal. Calcd for  $C_{28}H_{29}F_3NO_2$ : C, 67.41; H, 5.20; N, 3.14

Found: C, 67.30; H, 5.19; N, 2.89.

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.30-2.42 (2H, m), 2.66-2.98 (4H, m), 3.92-4.04 (1H, m), 4.28-4.46 (1H, m), 5.12-5.22 (1H, m), 5.39 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.98-7.40 (10H, m), 7.40-7.56 (3H, m).

【0313】実施例 181

N-((1RS, 2SR)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-フルオロ-1-ナフ

# アレンカルボキサミド

1) 2, 4-ジフルオロオ安息香酸 (10 g, 3 ミリモル) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に 1, 1'-カルボニルビス-1 H-イミダゾール (11.3 g, 6.9 ミリモル) を加え、室温で 30 分攪拌した。反応液にマロン酸モノエチルマグネシウム塩 (10 g, 3.4 ミリモル) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 ml) および水 (50 ml) を加え、更に水層の pH が酸性になるまで濃塩酸を加えた。反応液を酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (9.85 g, 7.4%) を褐色油状物として得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1746, 1690, 1615, 1507.

Anal. Calcd for  $C_{11}H_{13}O_5F_2 \cdot 0.1H_2O$ : C, 57.45; H, 4.47.

Found: C, 57.56; H, 4.48.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.26 (3H×5/6, t, J = 7.4 Hz), 1.34 (3H×1/6, t, J = 7.4 Hz), 3.96 (2H×5/6, d, J = 4.0 Hz), 4.18-4.32 (2H, m), 5.80 (1H×1/6, s), 6.80-7.06 (2H, m), 7.80-8.06 (1H, m).

2) 3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (9 g, 3.9 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液に水素化ナトリウム (6.0%) 油性、1.58 g, 3.9 ミリモル) を氷冷下に加え、室温で 30 分攪拌した。反応液の中に 4-トリフルオロメチルペンシルプロミド (9.43 g, 3.9 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で 3 時間攪拌した。反応液を水 (200 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン: ヘキサン = 1:1 トルエン) で精製し、ジソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて 3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチルプロピオン酸エチル (1.16 g, 7.7%) を得た。

mp 34-35°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1742, 1690, 1613, 1593, 1499, 1429.

Anal. Calcd for  $C_{19}H_{15}O_5F_5$ : C, 59.07; H, 3.91.

Found: C, 58.86; H, 3.67.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.13 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.22-3.50 (2H, m), 4.13 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.53 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.80-7.02 (2H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.82-8.00 (1H,

m).

3) 塩化亜鉛 (7.06 g, 51.8 ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (3.92 g, 10.3 ミリモル) を加えて室温で 30 分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に 3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチルプロピオン酸エチル (10 g, 2.5 ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で 30 分攪拌した。氷冷下、反応液に 1 規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、(2RS, 3RS)-3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチルプロピオン酸エチル (8.23 g, 8.2%) を無色油状物として得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1713, 1618, 1505, 1420.

Anal. Calcd for  $C_{19}H_{17}O_5F_5 \cdot 0.2H_2O$ : C, 58.23; H, 4.47.

Found: C, 58.04; H, 4.60.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.97 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.80-3.18 (3H, m), 3.25 (1H, d, J = 3.6 Hz), 3.95 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.28-5.38 (1H, m), 6.72-7.00 (2H, m), 7.18 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.40-7.60 (1H, m).

4) (2RS, 3RS)-3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチルプロピオン酸エチル (8.1 g, 2.0 ミリモル) のメタノール (40 ml) 溶液に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.0, 8 ml, 4.1 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を 1 規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (2RS, 3RS)-3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチルプロピオン酸 (6.0 g, 8.0%) を得た。

mp 120-121°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1713, 1620, 1505, 1418.

Anal. Calcd for  $C_{17}H_{13}O_5F_5$ : C, 56.57; H, 3.64.

Found: C, 56.68; H, 3.59.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.84-3.24 (3H, m), 5.38 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.70-6.98 (2H, m), 7.16 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.50-7.58 (1H, m), 7.52 (2RS, 3RS)-3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチルプロピオン酸 (6.0 g, 8.0%) を得た。

テル) フェニル) メチル) プロピオン酸 (5.0 g, 13.9 ミリモル) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (3.3 ml, 15.3 ミリモル) とトリエチルアミン (2.9 ml, 2.08 ミリモル) を加え、6 時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (4 RS, 5 SR) -5-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (3.86 g, 7.8%) を得た。

mp 147-148°C

IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1767, 1622, 1607, 1507.

Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>O<sub>5</sub>F<sub>5</sub>N: C, 57.15; H, 3.39; N, 3.92

Found: C, 57.12; H, 3.12; N, 3.63.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.24-2.56 (2H, m), 4.28-4.44 (1H, m), 5.12 (1H, s), 5.99 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.78-6.92 (1H, m), 6.92-7.08 (1H, m), 7.17 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.50-7.64 (3H, m).

6) (4 RS, 5 SR) -5-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (3.5 g, 9.8 ミリモル) のエタノール (60 ml) 溶液に 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (6.1 ml, 4.9 ミリモル) を加え、6 時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (300 ml) で希釈し、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(1 RS, 2 SR) -2-アミノ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル) フェニル)-1-プロパノール (2.27 g, 7.0%) を得た。

mp 99-100°C

IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1618, 1501, 1427, 1420.

Anal. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>F<sub>5</sub>N: C, 58.01; H, 4.26; N, 4.23

Found: C, 58.09; H, 4.14; N, 4.07.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.39 (1H, dd, J = 14.0, 10.6 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 14.0, 3.0 Hz), 3.36-3.48 (1H, m), 5.01 (1H, d, J = 4.4 Hz), 6.78-7.00 (2H, m), 7.24 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.50-7.62 (1H, m).

7) (1 RS, 2 SR) -2-アミノ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル) フェニル)-1-プロパノール (4.00 g, 1.21 ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に 4-フル

オロナフタレンカルボン酸 (230 mg, 1.21 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド-塩酸塩 (347 mg, 1.81 ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (185 mg, 1.21 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (538 mg, 8.9%) を得た。

mp 194-195°C

IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1645, 1622, 1601, 1537, 1507.

Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>19</sub>O<sub>5</sub>F<sub>5</sub>N: C, 64.42; H, 3.80; N, 2.78

Found: C, 64.14; H, 3.59; N, 2.63.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.92 (1H, dd, J = 14.6, 11.2 Hz), 3.19 (1H, dd, J = 14.6, 3.8 Hz), 3.88 (1H, br s), 4.70-4.88 (1H, m), 5.33 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.78-7.18 (4H, m), 7.22-7.70 (8H, m), 8.08 (1H, d, J = 8.4 Hz).

【0314】実施例 182

N-( (1 RS, 2 SR) -2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル)-3-フェニルプロパノール

(1 RS, 2 SR) -2-アミノ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル) フェニル)-1-プロパノール (400 mg, 1.21 ミリモル) の酢酸エチル (20 ml) 溶液に 3-フェニルプロピオニルクロリド (269 mg, 1.81 ミリモル) および飽和重曹水 (20 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (498 mg, 8.9%) を得た。

mp 126-127°C

IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1645, 1620, 1503, 1427.

Anal. Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>F<sub>5</sub>N: C, 64.79; H, 4.78; N, 3.02

Found: C, 64.82; H, 4.57; N, 2.86.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.30-2.46 (2H, m), 2.64-2.92 (4H, m), 4.11 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.22-4.38 (1H, m), 5.04-5.14 (1H, m), 5.39 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.70-6.92 (2H, m), 7.02-7.52 (10H, m).

【0315】実施例 183

N-( (1 RS, 2 SR) -2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル)-4-フルオロ-1-ナフ

## タレンカルボキサミド

1) 3, 4-ジフルオロオ安息香酸 (10 g, 63.3 ミリモル) のテトラヒドロフラン (300 ml) 溶液に 1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (11.3 g, 69.6 ミリモル) を加え、室温で30分攪拌した。反応液にマロン酸メチルマグネシウム塩 (10 g, 34.8 ミリモル) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 ml) および水 (50 ml) を加え、更に水層のpHが酸性になるまで濃硫酸を加えた。反応液を酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4: 1) で精製し、3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (10.3 g, 7.7%) を褐色油状物として得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1742, 1694, 1613, 1520, 1433.

Anal. Calcd for  $C_{11}H_9O_5F_2$ : C, 57.90; H, 4.42.

Found: C, 57.78; H, 4.56.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.26 (3H, s, J = 7.4 Hz), 1.33 (3H, s, J = 7.4 Hz), 3.94 (2H, s, J = 4.1 Hz), 4.10-4.32 (2H, m), 5.60 (1H, s, J = 7.12-7.34 (1 H, m), 7.48-7.86 (2H, m).

2) 3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (9 g, 39.4 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液に水酸化ナトリウム (6.0%) 溶液 (5.58 g, 39.4 ミリモル) を水浴下に加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に4-トリフルオロメチルベンジルプロミド (9.43 g, 39.4 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で3時間攪拌した。反応液を水 (200 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン: ヘキサン = 1: 1) で精製し、ジソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて 3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル) プロピオン酸エチル (10.9 g, 7.1%) を得た。

mp 48-49°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1738, 1694, 1615, 1518, 1429.

Anal. Calcd for  $C_{19}H_{15}O_5F_5$ : C, 59.07; H, 3.91.

Found: C, 59.06; H, 3.87.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.38 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.11 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.53 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.16-7.30 (1H, m), 7.34 (2 H, d, J = 8.0 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.70-7.90 (2H, m).

3) 塩化亜鉛 (7.06 g, 51.8 ミリモル) のジ

エチルエーテル (100 ml) 溶液に水酸化ナトリウム (3.92 g, 103.5 ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に 3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル) プロピオン酸エチル (10 g, 25.9 ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4: 1) で精製し、(2 RS, 3 RS)-3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル) プロピオン酸エチル (9.84 g, 9.8%) を無色油状物として得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1715, 1620, 1520, 1435.

Anal. Calcd for  $C_{19}H_{17}O_5F_5$  · 0.2H<sub>2</sub>O: C, 58.23; H, 4.47.

Found: C, 58.07; H, 4.41.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.86-3.12 (4H, m), 3.91 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.00-5.05 (1H, m), 7.04-7.34 (5H, m), 7.49 (2H, d, J = 8.0 H 2).

4) (2 RS, 3 RS)-3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル) プロピオン酸エチル (9.7 g, 25.0 ミリモル) のメタノール (40 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml, 50.0 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (2 RS, 3 RS)-3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル) プロピオン酸 (6.7 g, 7.4%) を得た。

mp 76-77°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1713, 1620, 1520, 1435.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.90-3.18 (3H, m), 5.07 (1H, s), 7.04-7.34 (5H, m), 7.49 (2H, d, J = 8.0 Hz).

5) (2 RS, 3 RS)-3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル) プロピオン酸 (5.0 g, 13.9 ミリモル) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (3.3 ml, 15.3 ミリモル) とトリエチルアミン (2.9 ml, 20.8 ミリモル) を加え、6時間加熱還流した。反応液を冷却後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (20



0 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (4 RS, 5 SR) -5- (3, 4-ジフルオロフェニル) -4- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3, 81 g, 77%) を得た。

mp 157-158°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ :  $\text{cm}^{-1}$ : 1761, 1617, 1524.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{O}_5\text{F}_5\text{N}$ : C, 57.15; H, 3.39; N, 3.92

Found: C, 57.12; H, 3.26; N, 3.76.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.24-2.44 (2H, m), 4.20-4.38 (1H, m), 5.31 (1H, s), 5.76 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.04-7.30 (5H, m), 7.55 (2H, d, J = 8.0 Hz).

6) (4 RS, 5 SR) -5- (3, 4-ジフルオロフェニル) -4- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3, 5 g, 9.8 ミリモルのエタノール (60 ml) 溶液に 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (6.1 ml, 4.9 ミリモル) を加え、6 時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (300 ml) で希釈し、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(1 RS, 2 SR) -2-アミノ-1- (3, 4-ジフルオロフェニル) -3- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) -1-プロパノール (2.43 g, 75%) を得た。

mp 99-100°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ :  $\text{cm}^{-1}$ : 1618, 1576, 1518, 1429.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{O}_5\text{F}_5\text{N}$ : C, 58.01; H, 4.26; N, 4.23

Found: C, 58.01; H, 3.97; N, 4.05.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.41 (1H, dd, J = 14.0, 10.4 Hz), 2.79 (1H, dd, J = 14.0, 3.0 Hz), 3.22-3.36 (1H, m), 4.66 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.04-7.32 (5H, m), 7.55 (2H, d, J = 8.2 Hz).

7) (1 RS, 2 SR) -2-アミノ-1- (3, 4-ジフルオロフェニル) -3- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) -1-プロパノール (400 mg, 1.21 ミリモルのアセトニトリル (30 ml) 溶液に 4-フルオロナフタレンカルボン酸 (230 mg, 1.21 ミリモル) および 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (347 mg, 1.81 ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1-H-フェンゾトリアゾール (185 mg, 1.21 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順

次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (522 mg, 86%) を得た。

mp 197-198°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ :  $\text{cm}^{-1}$ : 1642, 1626, 1601, 1522, 1424.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{F}_5\text{N}$ : C, 64.42; H, 3.80; N, 2.78

Found: C, 64.20; H, 3.68; N, 2.69.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.80-3.10 (2H, m), 4.64-4.84 (1H, m), 5.06-5.18 (1H, m), 6.01 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.94-7.72 (12H, m), 8.09 (1H, d, J = 8.8 Hz).

【0316】実施例 184

N- ( (1 RS, 2 SR) -2- (3, 4-ジフルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) エチル) -3-フェニルプロパンアミド

(1 RS, 2 SR) -2-アミノ-1- (3, 4-ジフルオロフェニル) -3- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) -1-プロパノール (400 mg, 1.21 ミリモルの酢酸エチル (20 ml) 溶液に 3-フェニルプロピオンクロリド (269 ml, 1.81 ミリモル) および飽和重曹水 (20 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (471 mg, 84%) を得た。

mp 114-115°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ :  $\text{cm}^{-1}$ : 1647, 1620, 1518, 1433.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{F}_5\text{N}$ : C, 64.79; H, 4.78; N, 3.02

Found: C, 64.88; H, 4.59; N, 2.90.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.26-2.50 (2H, m), 2.58-2.80 (2H, m), 2.82-2.96 (2H, m), 3.36 (1H, brs), 4.22-4.40 (1H, m), 4.81 (1H, d, J = 2.6 Hz), 5.34 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.98-7.38 (10H, m), 7.47 (2H, d, J = 8.0 Hz).

【0317】実施例 185

N- ( (1 RS, 2 SR) -2-ヒドロキシ-2- (1-ナフタレニル) -1- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) エチル) -1-ナフタレンカルボキサミド 1) 1'-アセトナフテン (28.29 g, 0.1662 ミリモル) とエタノール (0.5 ml) の炭酸ジエチル (200 ml) 溶液に水素化ナトリウム (13.3 g, 60% 油性, 0.332 ミリモル) を少しずつ加え、80°C で 1.5 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、希塩酸で酸性にし、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20:1-6:1) で精製し、(1-

ナフトイル) 酢酸エチル (3.8, 1.4 g, 9.5%) を黄色液体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200M Hz) δ: 1.21 (2.4H, t, J = 7.2 Hz), 1.36 (0.6H, t, J = 7.1 Hz), 4.11 (1.6H, s), 4.20 (1.6H, q, J = 7.2 Hz), 4.31 (0.4H, q, J = 7.1 Hz), 5.50 (0.2H, s), 7.44-7.67 (4H, m), 7.86-7.95 (2H, m), 8.03 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.75 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (neat) 1740, 1682, 1315, 1211, 802, 775 cm<sup>-1</sup>

2) (1-ナフトイル) 酢酸エチル (10, 2 g, 3.9, 9ミリモル) のアセトニトリル (100ml) 溶液に4-(トリフルオロメチル) ベンジルプロミド (9, 5.4 g, 3.9, 9ミリモル) を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を濃縮後、水 (500ml) で希釈し、酢酸エチル (300ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: トルエン = 1: 1) で精製した。得られたモノアルキル体の粗生成物 (7, 4.6 g, 1.8, 6.3ミリモル) のエーテル (100ml) 溶液に、塩化亜鉛 (5, 0.7 g, 3.7, 3.3ミリモル) および水素化ホウ素ナトリウム (2, 8.2 g, 7.4, 5ミリモル) より調製したZn (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub> のエーテル (100ml) 溶液を加え、室温で30分撹拌した。反応液を1規定塩酸水溶液 (100ml) に注ぎ、酢酸エチル (300ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン) で精製した。得られた還元体の粗生成物 (3, 7.4 g, 9, 2.9ミリモル) のメタノール (40ml) 溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (20ml, 2.0ミリモル) を加え、室温で4時間撹拌した。反応液を1規定塩酸水溶液 (40ml) に注ぎ、酢酸エチル (100ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて、(2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(1-ナフトイル)-2-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) プロピオン酸 (2, 4.8 g, 1.6%) を得た。

mp 151-152°C

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1713.

Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 0.1H<sub>2</sub>O: C, 67.05; H, 4.61

Found: C, 67.02; H, 4.45.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.87 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.10-3.40 (2H, m), 6.04 (1H, d, J = 2.8 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.42-7.62 (3H, m), 7.72-7.98 (3H, m), 8.03 (1H, d, J = 9.2 Hz).

3) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(1-ナ

フトレニル)-2-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) プロピオン酸 (2, 6.4 g, 7, 0.5ミリモル) のテトラヒドロフラン (50ml) 溶液にジフェニルホスホリルアジド (1, 6.7 ml, 7, 7.6ミリモル) およびトリエチルアミン (1, 5 ml, 1.0, 6ミリモル) を加えて1時間加熱還流した。反応液を水 (300ml) で希釈し、酢酸エチル (200ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(4RS, 5SR)-5-(1-ナフトレニル)-4-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル)-1, 3-オキサザリジン-2-オン (2, 1.9 g, 8.4%) を得た。

mp 202-203°C

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1761.

Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O: C, 67.92; H, 4.34; N, 3.77

Found: C, 67.90; H, 4.15; N, 3.63.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.15 (1H, dd, J = 13.6, 4.4 Hz), 2.37 (1H, dd, J = 13.6, 10.2 Hz), 4.46-4.64 (1H, m), 5.38 (1H, brs), 6.53 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.97 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.46-7.80 (4H, m), 7.80-8.00 (3H, m).

4) (4RS, 5SR)-5-(1-ナフトレニル)-4-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) メチル)-1, 3-オキサザリジン-2-オン (2, 1.0 g, 5, 6.6ミリモル) のエタノール (30ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (3, 5.3 ml, 2.8, 3ミリモル) を加え、1時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物の酢酸エチル (100ml) 溶液にHCl-酢酸エチル溶液を加え、溶媒を濃縮し、得られた粗結晶をエーテルで洗浄し、(1RS, 2SR)-1-ヒドロキシ-1-(1-ナフトレニル)-3-(4-(トリフルオロメチル) フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (1, 5.6 g, 7.2%) を得た。

mp 229-230°C

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1761.

Anal. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O · 0.1H<sub>2</sub>O: C, 62.62; H, 5.04; N, 3.65

Found: C, 62.44; H, 5.07; N, 3.88.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 2.80-3.04 (2H, m), 3.96-4.10 (1H, m), 5.93 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.02 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.46-7.62 (3H, m), 7.78-7.96 (3H, m), 8.07 (1H, d, J = 8.0 Hz). 5) (1RS, 2SR)-1-ヒドロキシ-1-(1-ナフトレニル)-3-(4-(トリフルオロメチル) フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (1.50 mg, 0, 3.9

ミリモルの酢酸エチル (5 ml) 溶液に1-ナフトイルクロリド (89 ml, 0.59ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (172 mg, 8.8%) を得た。

mp 217-218°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1615, 1591, 1537, 1526.

Anal. Calcd for  $C_{31}H_{24}F_3NO_2$ : C, 74.54; H, 4.84; N, 2.80

Found: C, 74.33; H, 4.96; N, 2.76.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.80-3.14 (3H, m), 4.94-5.12 (1H, m), 6.04 (1H, brs), 6.32 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.20-8.00 (15H, m), 8.45 (1H, d, J = 8.4 Hz).

【0318】実施例186

4-フルオロ-N-(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(1-ナフトレニル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチルエチル-1-ナフトレンカルボキサミド

4-フルオロナフトレン-1-カルボン酸 (112 mg, 0.59ミリモル) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、オキサリクロリド (0.10 ml, 1.18ミリモル) およびN, N-ジメチルホルムアミド (0.01 ml) を加えて、室温で30分間撹拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル (5 ml) 溶液に (1RS, 2SR)-1-ヒドロキシ-1-(1-ナフトレニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.39ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (147 mg, 7.2%) を得た。

mp 195-196°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1644, 1620, 1514.

Anal. Calcd for  $C_{31}H_{23}F_3NO_2$ : C, 71.95; H, 4.48; N, 2.71

Found: C, 71.67; H, 4.63; N, 2.56.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.78 (1H, d, J = 3.0 Hz), 2.80-3.16 (2H, m), 4.96-5.14 (1H, m), 6.05 (1H, s), 6.27 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.98-7.10 (1H, m), 7.14-7.30 (3H, m), 7.40-8.00 (11H, m), 8.09 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.44 (1H, d, J = 8.4 Hz).

【0319】実施例187

N-(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(1-ナフトレニル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチルエチル-2-ナフトレンカルボキサミド (1RS, 2SR)-1-ヒドロキシ-1-(1-ナフトレニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.39ミリモル) の酢酸エチル (5 ml) 溶液に2-ナフトイルクロリド (112 mg, 0.59ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (160 mg, 8.2%) を得た。

mp 251-252°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1644, 1620.

Anal. Calcd for  $C_{31}H_{24}F_3NO_2$ : C, 74.54; H, 4.84; N, 2.80

Found: C, 74.25; H, 4.56; N, 2.75.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.82-3.30 (3H, m), 4.80-5.00 (1H, m), 6.08 (1H, s), 6.59 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.50-7.80 (6H, m), 7.80-7.98 (6H, m), 8.12 (1H, s), 8.45 (1H, d, J = 8.4 Hz).

【0320】実施例188

4-フルオロ-N-(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(1-ナフトレニル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチルエチルペンザミド (1RS, 2SR)-1-ヒドロキシ-1-(1-ナフトレニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.39ミリモル) の酢酸エチル (5 ml) 溶液に4-フルオロベンゾイルクロリド (70 ml, 0.59ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (152 mg, 8.3%) を得た。

mp 194-195°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1638, 1605, 1539, 1501.

Anal. Calcd for  $C_{27}H_{21}F_3NO_2$ : C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00

Found: C, 69.32; H, 4.54; N, 2.94.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.80-3.18 (3H, m), 4.76-4.92 (1H, m), 5.98 (1H, brs), 6.40 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.00-7.14 (4H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.46-7.70 (5H, m), 7.80-7.96 (3H, m), 8.38 (1H, d, J = 8.4 Hz).

【0321】実施例189

N-(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(1-ナフタレニル)-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

(1RS, 2SR)-1-ヒドロキシ-1-(1-ナフタレニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.39ミリモル)の酢酸エチル (5 ml) 溶液に4-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド (87.5 ml, 0.59ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (178 mg, 88%) を得た。

mp 232-233°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1644, 1534.

Anal. Calcd for  $C_{28}H_{22}F_6NO_2$ : C, 64.99; H, 4.09; N, 2.71

Found: C, 64.77; H, 3.93; N, 2.55.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.68-2.74 (1H, m), 2.80-3.20 (2H, m), 4.82-5.00 (1H, m), 6.00 (1H, s), 6.39 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.50-7.78 (7H, m), 7.82-7.98 (3H, m), 8.39 (1H, d, J = 8.0 Hz).

【0322】実施例190

N-(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(1-ナフタレニル)-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)シクロヘキサンカルボキサミド (1RS, 2SR)-1-ヒドロキシ-1-(1-ナフタレニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.39ミリモル)の酢酸エチル (5 ml) 溶液にシクロヘキサンカルボニルクロリド (87.8 ml, 0.59ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (141 mg, 79%) を得た。

mp 156-157°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1645, 1508.

Anal. Calcd for  $C_{27}H_{28}F_3NO_2$ : C, 71.19; H, 6.20; N, 3.07

Found: C, 71.14; H, 6.43; N, 3.06.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.00-1.44 (5H, m), 1.50-1.80 (5H, m), 1.86-2.10 (1H, m), 2.70-3.10 (2H, m), 3.15 (1H, d, J = 3.0 Hz), 4.52-4.70 (1H, m), 5.74 (1H,

d, J = 8.0 Hz), 5.84 (1H, s), 7.05 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.44-7.70 (3H, m), 7.78-7.98 (3H, m), 8.29 (1H, d, J = 8.4 Hz).

【0323】実施例191

N-(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(1-ナフタレニル)-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-(2-チエニル)酪酸アミド 4-(2-チエニル)酪酸 (86 ml, 0.59ミリモル)のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、オキサリルクロリド (0.10 ml, 1.18ミリモル) および N-ジメチルホルムアミド (0.01 ml) を加えて、室温で30分間撹拌し、反応液を減圧留去した。残留物の酢酸エチル (5 ml) 溶液に (1RS, 2SR)-1-ヒドロキシ-1-(1-ナフタレニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロピルアミン塩酸塩 (150 mg, 0.39ミリモル) および飽和重曹水 (5 ml) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (110 mg, 56%) を得た。

mp 139-140°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1651, 1644, 1514.

Anal. Calcd for  $C_{28}H_{28}F_3NO_4$ : C, 67.34; H, 5.29; N, 2.80

Found: C, 67.18; H, 5.44; N, 2.69.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.80-2.00 (2H, m), 2.02-2.30 (2H, m), 2.60-3.04 (5H, m), 4.58-4.76 (1H, m), 5.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.85 (1H, s), 6.64-6.70 (1H, m), 6.86-6.96 (1H, m), 7.00-7.18 (3H, m), 7.36-7.70 (5H, m), 7.76-7.96 (3H, m), 8.30 (1H, d, J = 8.4 Hz).

【0324】実施例192

4-フルオロ-N-(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド 1) 4-メトキシ安息香酸 (26.2 g, 172ミリモル)のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に、1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (30.7 g, 189ミリモル) を加え、室温で5時間撹拌した。反応液にマロン酸モノエチルマグネシウム塩 (27.1 g, 94.7ミリモル) を加え、60°Cで2時間撹拌した。反応液に酢酸エチル (50 ml) および水 (50 ml) を加え、更に水層のpHが酸性になるまで濃硫酸を加えた。反応液を酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製

し、3-(4-メトキシフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (3.7 g, 6 g, 9.4 g w/w, 9.2%) を無色油状物として得た。

$IR_{\nu}^{\max} \text{ (KBr)}: 1738, 1682, 1601, 1576.$

Anal. Calcd for  $C_{17}H_{19}O_4$ : C, 64.85; H, 6.35

Found: C, 64.93; H, 6.26.

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.26 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.85 (3/10H, s), 3.88 (27/10H, s), 3.94 (18/10H, s), 4.21 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.58 (1/10H, s), 6.90-7.00 (2H, m), 7.70-7.78 (2/10H, m), 7.88-7.98 (18/10H, m).

2) 3-(4-メトキシフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (2.0 g, 8.4. 6ミリモル) のアセトニトリル (200 ml) 溶液に4-トリフルオロメチルペンジルプロミド (2.0 g, 8.4. 6ミリモル) および炭酸カリウム (2.3 g, 4 g, 1.69ミリモル) を加え、60℃にて2時間攪拌した。反応液を減圧留去後、水 (500 ml) で希釈し、酢酸エチル (500 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン: ヘキサン = 1 : 1 トルエン) で精製し3-(4-メトキシフェニル)-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチルプロピオン酸エチル (1.9 g, 5.6%) を無色油状物として得た。

$IR_{\nu}^{\max} \text{ (KBr)}: 1732, 1682, 1601, 1576.$

Anal. Calcd for  $C_{29}H_{29}F_3O_4$ : C, 63.15; H, 5.03

Found: C, 63.14; H, 4.83.

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.12 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.37 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.85 (3H, s), 4.10 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.58 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.92 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.95 (2H, d, J = 8.8 Hz).

3) 塩化亜鉛 (1.2 g, 3 g, 9.0. 4ミリモル) のジエチルエーテル (150 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (6.85 g, 1.81ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(4-メトキシフェニル)-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチルプロピオン酸エチル (1.7 g, 4.5. 2ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1 - 2 : 1) で精製し (2 R.S., 3 R.S.) -3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチルプロピオン酸エチル (1.5 g, 8.7%) を無色油状物として得た。

$IR_{\nu}^{\max} \text{ (KBr)}: 1728, 1615, 1586, 1514.$

Anal. Calcd for  $C_{26}H_{27}F_3O_4$ : C, 62.82; H, 5.54

Found: C, 62.71; H, 5.42.

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.91 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.72 (1H, d, J = 2.6 Hz), 2.90-3.10 (3H, m), 3.81 (3H, s), 3.87 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.96-5.04 (1H, m), 6.89 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.0 Hz), 4) (2 R.S., 3 R.S.) -3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチルプロピオン酸エチル (1.4 g, 3.8. 4ミリモル) のメタノール (60 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.8. 5 ml, 7.7ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (2 R.S., 3 R.S.) -3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチルプロピオン酸エチル (1.1 g, 8.6%) を得た。

mp 113-114°C

$IR_{\nu}^{\max} \text{ (KBr)}: 1715, 1614, 1514.$

Anal. Calcd for  $C_{16}H_{17}F_3O_4$ : C, 61.02; H, 4.84

Found: C, 61.03; H, 4.85.

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3.03 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.98 -5.06 (1H, m), 6.89 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.0 Hz).

5) (2 R.S., 3 R.S.) -3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチルプロピオン酸エチル (1.0 g, 2.8. 2ミリモル) のテトラヒドロフラン (250 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (6.7 ml, 3.1. 1ミリモル) とトリエチルアミン (5.9 ml, 4.2. 3ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (4 R.S., 5 S.R.) -5-(4-メトキシフェニル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (9.8 g, 9.9%) を得た。

mp 164-165°C

$IR_{\nu}^{\max} \text{ (KBr)}: 1755, 1615, 1516.$

Anal. Calcd for  $C_{18}H_{16}F_3NO_3$ : C, 61.54; H, 4.59; N, 3.99

Found: C, 61.25; H, 4.50; N, 3.82.

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.37 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.83

(3H, s), 4.23 (1H, q, J = 7.8 Hz), 5.32 (1H, brs), 5.75 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.88-7.00 (2H, m), 7.11 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.20-7.32 (2H, m), 7.52 (2H, d, J = 8.0 Hz).

6) (4RS, 5SR)-5-(4-メトキシフェニル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル-1, 3-オキサジリジン-2-オン (7.0 g, 1.9, 9ミリモル)のエタノール (100 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (12.45 ml, 9.9, 6ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (300 ml) で希釈し、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-メトキシフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (5.87 g, 9.1%) を得た。

mp 116-117°C

IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1614, 1584, 1514.

Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>F<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 62.76; H, 5.58; N, 4.31.

Found: C, 62.74; H, 5.58; N, 4.23.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.40-1.80 (2H, br), 2.45 (1H, d, J = 13.6, 10.0 Hz), 2.95 (1H, dd, J = 13.6, 3.2 Hz), 3.18-3.34 (1H, m), 3.82 (3H, s), 4.58 (1H, d, J = 5.0 Hz), 6.92 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.22-7.38 (4H, m), 7.54 (2H, d, J = 8.4 Hz).

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-メトキシフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.38ミリモル)のアセトニトリル (20 ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (263 mg, 1.38ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩 (397 mg, 2.08ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (212 mg, 1.38ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (558 mg, 8.1%) を得た。

mp 184-185°C

IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1643, 1626, 1601.

Anal. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>F<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: C, 67.60; H, 4.66; N, 2.82.

Found: C, 67.37; H, 4.49; N, 2.87.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.83 (1H, dd, J = 14.1, 10.6 Hz), 3.07 (1H, dd, J = 14.4, 4.0 Hz), 3.81 (3H, s), 4.70-4.90 (1H, m), 4.99 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.05

(1H, d, J = 8.8 Hz), 6.88-7.00 (3H, m), 7.04-7.16 (1H, m), 7.24-7.44 (5H, m), 7.44-7.60 (4H, m), 8.05 (1H, d, J = 8.0 Hz).

【0325】実施例193

N-[ (1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]-3-フェニルプロピルアミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-メトキシフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.38ミリモル) の酢酸エチル (20 ml) 溶液に3-フェニルプロピオンクロリド (308 ml, 2.07ミリモル) および飽和率膏水 (20 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (574 mg, 9.1%) を得た。

mp 116-117°C

IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1645, 1615.

Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>F<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 68.26; H, 5.73; N, 3.06.

Found: C, 68.10; H, 5.99; N, 2.99.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.37 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.60-2.90 (4H, m), 3.04-3.20 (1H, m), 3.81 (3H, s), 4.32-4.50 (1H, m), 4.72-4.84 (1H, m), 5.35 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.08-7.40 (9H, m), 7.46 (2H, d, J = 8.0 Hz).

【0326】実施例194

N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド (4-クロロベンゾイル)酢酸エチル-4-クロロ安息香酸 15.77 g (10.0, 7ミリモル) のテトラヒドロフラン100 ml 溶液に1, 1'-カルボニルジイミダゾール 18.0 g (11.1ミリモル) を室温で加え、そのまま6時間攪拌した。この混合物にマロン酸モノエチルエステル/マロン酸モノ塩15.9 g (5.4ミリモル) を室温で加え、60°Cで3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、濃塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチル層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=6/1)、目的物を得た。

赤色液体 収量 19.64 g 収率 8.6%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.26 (2.4H, t, J = 7.4 Hz), 1.34 (0.6H, t, J = 7.0 Hz), 3.97 (1.6H, s), 4.22 (1.6H, q, J = 7.1 Hz), 4.27 (0.4H, q, J = 7.1 Hz)

z), 5.64 (0.2H, s), 7.40 (0.4H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 (1.6H, d, J = 8.6 Hz), 7.72 (0.4H, d, J = 8.6 Hz), 7.90 (1.6H, d, J = 8.0 Hz); IR (neat) 1742, 1690, 1622, 1590, 1325, 1265, 1200, 1092, 1013  $\text{cm}^{-1}$

2) 3-(4-クロロフェニル)-3-オキシ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロピオン酸エチル (4-クロロベンゾイル)酢酸エチル 1.4, 2.8 g (6.3, 0.0ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン 100 ml 溶液に氷冷下 6.0%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁液 2, 5.2 g (6.3, 0.0ミリモル)を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。4-(トリフルオロメチル)ベンジルプロミド 1.5, 1 g (6.3, 0.0ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン 20 ml 溶液を室温で加え、室温で 6 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1-9/1)、ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 1.8, 8.7 g 収率 7.8%

mp 69-70°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.38 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.56 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 1717, 1690, 1590, 1329, 1283, 1229, 1179, 1157, 1111, 1092, 1071, 845, 828  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{O}_5$ : C, 59.31; H, 4.19. Found: C, 59.29; H, 4.05.

3) (2RS, 3RS)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロピオン酸エチル

塩化亜鉛 7.18 g (52.7 ミリモル)をジエチルエーテル 100 ml 中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 3.98 g (10.5 ミリモル)を室温で加え、そのまま 2 時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(4-クロロフェニル)-3-オキシ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロピオン酸エチル 1.0, 1.3 g (2.6, 3.3 ミリモル)のジエチルエーテル 50 ml 溶液を室温で加え、そのまま 2 時間攪拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=9/1-1-3/1)、目的物を得た。無色液体 収量 9.97 g 収率 9.8%  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  0.93 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.90-3.14 (4H, m), 3.90 (2H, q, J = 7.1 Hz),

5.04 (1H, dd, J = 3.0 Hz, 4.8 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.34 (4H, s), 7.48 (2H, d, J = 8.2 Hz); IR (neat) 3466, 1715, 1325, 1163, 1125, 1109, 1069, 1019, 829  $\text{cm}^{-1}$

4) (2RS, 3RS)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロピオン酸エチル

(2RS, 3RS)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロピオン酸エチル 9.756 g (25.2 ミリモル)のメタノール 40 ml-1-テトラヒドロフラン 40 ml 1 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 50.4 ml (50.4 ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1 N 塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 7.152 g 収率 7.9% mp 100-101°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  2.94-3.13 (3H, m), 5.09 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.18 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.34 (4H, s), 7.48 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3400-2550, 1696, 1323, 1167, 1130, 1119, 1107, 828  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{O}_5$ : C, 56.92; H, 3.93. Found: C, 56.98; H, 3.73.

5) (4RS, 5SR)-5-(4-クロロフェニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジジン-2-オン

(2RS, 3RS)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロピオン酸 6.931 g (19.32 ミリモル)のテトラヒドロフラン 80 ml 溶液にトリエチルアミン 4.04 ml (29.0 ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 5.85 g (21.3 ミリモル)を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 6.120 g 収率 8.9%

mp 159-160°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  2.24-2.40 (2H, m), 4.20-4.32 (1H, m), 5.02 (1H, br s), 5.80 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3248, 1736, 1327, 1167, 1138, 1109, 1096, 1067  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_5$ : C, 57.40; H, 3.68; N, 3.94. Found: C, 57.41; H, 3.58; N, 3.85.

6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-クロロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール

(4RS, 5SR)-5-(4-クロロフェニル)-4-

[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1,3-オキ  
 プロジエン-2-オン5.902g(16.59ミリモ  
 ル)と水酸化ナトリウム2.65g(66.4ミリモ  
 ル)をエタノール40ml+水2.5ml中で、7時間  
 加熱還流した。反応液を水で希釈し、そのま  
 ま10分間攪拌した。生じた沈殿をろ過して集め、  
 水で洗浄して、目的物を得た。白色結晶 収量4.902g 収率90%

mp 103-105°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  2.41 (1H, dd, J = 10.3 Hz, 13.5Hz), 2.83 (1H, dd, J = 3.1 Hz, 13.7 Hz), 3.29 (1H, dd, J = 3.3 Hz, 4.9Hz, 10.5 Hz), 4.66 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.31-7.40 (4H, m), 7.54 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3150-2760, 1329, 1165, 1130, 1115, 1069, 1042, 851  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{NO}$ : C, 58.28; H, 4.59; N, 4.25. Found: C, 58.03; H, 4.72; N, 4.16.

7) N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(4-クロロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール0.173g(0.525ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸0.10g(0.52ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物80mg(0.52ミリモル)をアセドニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.10g(0.52ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.216g 収率82%

mp 203-204°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ - $\text{DMSO}-d_6$ , 200MHz)  $\delta$  2.93 (1H, dd, J = 10.6 Hz, 14.4 Hz), 3.11 (1H, dd, J = 3.1 Hz, 13.3 Hz), 4.66-4.81 (1H, m), 4.95 (1H, t, J = 4.6 Hz), 5.43 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 7.7 Hz, 9.9 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 5.5 Hz, 8.1 Hz), 7.33-7.57 (11H, m), 7.71 (1H, d, J = 9.6 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3343, 1638, 1620, 1601, 1534, 1327, 1159, 1125, 1069, 833  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 64.61; H, 4.02; N, 2.79. Found: C, 64.42; H, 3.98; N, 2.61. 【O327】実施例195

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR) -2-(3-フランニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチル]-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 3-フランカルボン酸(25.5g, 227ミリモル)のテトラヒドロフラン(200ml)溶液に1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール(40.5g, 250ミリモル)を加え、60°Cで2時間攪拌した。反応液にマロン酸モノエチルマグネシウム塩(35.8g, 125ミリモル)を加え、30分加熱還流した。反応液に酢酸エチル(50ml)および水(50ml)を加え、更に水層のpHが酸性になるまで塩酸を加えた。反応液を酢酸エチル(200ml $\times$ 2)で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、3-(3-フランニル)-3-オキソプロピオン酸エチル(42g, 100%)を無色油状物として得た。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{FT}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1738, 1682.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_4 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ : C, 58.76; H, 5.59. Found: C, 58.90; H, 5.56.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.27 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.78 (18/10H, s), 4.21 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.37 (1/10H, s), 6.57 (1/10H, s), 6.79 (9/10H, s), 7.40-7.50 (1H, m), 7.90 (1/10H, s), 8.11 (9/10H, s).

2) 3-(3-フランニル)-3-オキソプロピオン酸エチル(20g, 110ミリモル)の1,2-ジメトキシエタン(100ml)溶液に水酸化ナトリウム(60%油性, 4.4g, 110ミリモル)を氷冷下に加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に4-トリフルオロメチルベンジルプロミド(26.2g, 110ミリモル)の1,2-ジメトキシエタン(50ml)溶液を滴下し、反応液を室温で3時間攪拌した。反応液を水(300ml)の中に注ぎ、酢酸エチル(500ml $\times$ 2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより再結晶させて、3-(3-フランニル)-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(28.8g, 77%)を得た。

mp 55-56°C

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1738, 1682.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_4$ : C, 60.00; H, 4.44

Found: C, 59.89; H, 4.38.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.16 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.35 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.06-4.24 (3H, m), 6.76-6.80 (1H, m), 7.34 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.40-7.48 (1H, m), 7.53 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.09 (1H, s).

3) 塩化亜鉛(16.0g, 117ミリモル)のジエチルエーテル(250ml)溶液に水酸化ホウ素ナトリウム(8.9g, 235ミリモル)を加えて室温で2時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(3-フランニル)-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(20g, 58.



8ミリモルのジエチルエーテル(50ml)溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水(200ml)を加え、酢酸エチル(300ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。(2RS, 3RS)-3-(3-フラニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチルプロピオン酸エチル(19.7g, 98%)を無色油状物として得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1728.

Anal. Calcd for  $C_{17}H_{17}F_3O_4$ : C, 59.65; H, 5.01

Found: C, 59.35; H, 5.19.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.00 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.80 (1H, d, J = 3.8 Hz), 2.86-3.14 (3H, m), 3.96 (2H, s, J = 7.2 Hz), 5.01 (1H, t, J = 4.0 Hz), 6.40 (1H, s), 7.25 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.38-7.60 (4H, m).

4) (2RS, 3RS)-3-(3-フラニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチルプロピオン酸エチル(19.0g, 5.5ミリモルのメタノール(100ml)溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(5.5ml, 111ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて(2RS, 3RS)-3-(3-フラニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチルプロピオン酸(15.1g, 86%)を得た。

mp 104-105°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1713.

Anal. Calcd for  $C_{15}H_{13}F_3O_4$ : C, 57.33; H, 4.17

Found: C, 57.42; H, 4.15.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.90-3.20 (3H, m), 5.02 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.39 (1H, s), 7.26 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.40-7.50 (2H, m), 7.52 (2H, d, J = 8.2 Hz).  
5) (2RS, 3RS)-3-(3-フラニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチルプロピオン酸(10.0g, 3.18ミリモルのテトラヒドロフラン(250ml)溶液に、ジフェニルホスホリアジド(7.5ml, 3.50ミリモル)とトリエチルアミン(6.7ml, 4.77ミリモル)を加え、4時間加熱還流した。反応液を放冷後、水(200ml)を加えて酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて(4RS, 5SR)-5-(3-フラニル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(8.25g, 83%)を得た。

mp 111-112°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1759.

Anal. Calcd for  $C_{16}H_{12}F_3NO_3$ : C, 57.88; H, 3.89; N, 4.50

Found: C, 57.94; H, 3.97; N, 4.38.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.48-2.72 (2H, m), 4.12-4.28 (1H, m), 5.09 (1H, brs), 5.75 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.47 (1H, s), 7.22 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.48-7.62 (4H, m).

6) (4RS, 5SR)-5-(3-フラニル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(7.0g, 2.5ミリモルのエタノール(100ml)溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液(14.0ml, 11.2ミリモル)を加え、3時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水(300ml)で希釈し、酢酸エチル(300ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-フラニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(5.4g, 86%)を得た。

mp 91-92°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1372, 1500, 1331.

Anal. Calcd for  $C_{14}H_{14}F_3NO_2$ : C, 58.95; H, 4.95; N, 4.91

Found: C, 58.91; H, 5.08; N, 4.78.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.49 (1H, dd, J = 13.6, 9.8 Hz), 2.96 (1H, dd, J = 14.0, 3.6 Hz), 3.20-3.32 (1H, m), 4.62 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.44 (1H, s), 7.30 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.40-7.50 (2H, m), 7.56 (2H, d, J = 8.0 Hz).

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-フラニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(500mg, 1.75ミリモルのアセトニトリル(30ml)溶液に4-フルオロオナフタレンカルボン酸(333mg, 1.75ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(504mg, 2.63ミリモル)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(268mg, 1.75ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(573mg, 71%)を得た。

mp 206-207°C

IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1644, 1626, 1601, 1537, 1329.Anal. Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>: C, 65.64; H, 4.19; N, 3.06

Found: C, 65.49; H, 4.37; N, 2.91.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.89 (1H, dd, J = 14.2, 10.2 Hz), 3.15 (1H, dd, J = 14.2, 4.2 Hz), 3.24 (1H, br s), 4.70-4.88 (1H, m), 5.03 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.02 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.51 (1H, s), 6.92-7.08 (1H, m), 7.12-7.24 (1H, m), 7.30-7.62 (8H, m), 7.70 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.2 Hz).

## 【0328】実施例196

N-(1RS, 2SR)-2-(3-フランニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル-3-フェニルプロパンアミド  
(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-フランニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール(500mg, 1.75ミリモル)の酢酸エチル(20ml)溶液に3-フェニルプロピオニルクロリド(390ml, 2.63ミリモル)および飽和重曹水(20ml)を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物(650mg, 89%)を得た。

mp 134-135°C

IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1645, 1520.Anal. Calcd for C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>: C, 66.18; H, 5.31; N, 3.36

Found: C, 66.18; H, 5.40; N, 3.22.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.39 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.64-2.92 (4H, m), 3.08-3.36 (1H, m), 4.26-4.44 (1H, m), 4.75 (1H, s), 5.30-5.50 (1H, m), 6.31 (1H, s), 7.06-7.34 (7H, m), 7.38 (2H, d, J = 6.8 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.2 Hz).

## 【0329】実施例197

N-[1(RS, 2RS)-2-(5-クロロ-2-チエニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-4-フルオロナフタレン-1-カルボキシアミド  
1) 3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-オキソプロピオン酸エチル  
5-クロロチオフェン-2-カルボン酸10.12g(62.24ミリモル)のテトラヒドロフラン80ml溶液に1'-カルボニルジイミダゾール11.1g(68.5ミリモル)を室温で加え、そのまま6時間撹拌した。この混合物にマロン酸モノエチルエステルモノマグネシウム塩9.81g(34.2ミリモル)を室温で加え、60°Cで3時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水

で希釈し、濃硫酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチル層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=6/1)、目的物を得た。暗赤色液体 収量13.89g 収率96%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.27 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.85 (2H, s), 4.21 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.99 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.53 (1H, d, J = 4.0 Hz); IR (neat) 1738, 1667, 1418, 1329, 1215, 1017 cm<sup>-1</sup>

2) 3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-オキソ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロピオン酸エチル

3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-オキソプロピオン酸エチル13.57g(58.32ミリモル)の1,2-ジメトキシエタン100ml溶液に氷冷下60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁液2.33g(58.3ミリモル)を加え、そのまま0.5時間撹拌した。4-(トリフルオロメチル)ベンジルプロピド13.9g(58.3ミリモル)の1,2-ジメトキシエタン20ml溶液を室温で加え、室温で6時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1-9/1)、ヘキサンより結晶化し、目的物を得た。白色結晶 収量18.30g 収率80%

mp 87-88°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.16 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.36 (2H, d, J = 7.8 Hz), 4.14 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.35 (1H, t, J = 7.5 Hz), 6.94 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.55 (1H, d, J = 4.0 Hz); IR (KBr) 1721, 1659, 1418, 1329, 1285, 1236, 1155, 1119, 1071 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: C, 52.25; H, 3.61. Found: C, 52.22; H, 3.42.

3) (2RS, 3RS)-3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロピオン酸エチル  
塩化亜鉛6.47g(47.5ミリモル)をジエチルエーテル100ml中で撹拌しながら水素化ホウ素ナトリウム3.59g(94.9ミリモル)を室温で加え、そのまま2時間撹拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-オキソ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロピオン酸エチル9.272g(23.73ミリモル)のジエチルエーテル50ml溶液を室温で加え、そのまま2時間撹拌した。反応液に希硫酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解し

た後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=9/1-3/1)、目的物を得た。無色液体 収量9.093g 収率9.8%  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 0.99 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.96-3.16 (4H, m), 3.96 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.15 (1H, t, J = 4.2 Hz), 6.76 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.79 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (neat) 3459, 1715, 1325, 1163, 1125, 1109, 1069, 1020 cm<sup>-1</sup>  
 4) (2RS, 3RS)-3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロピオン酸  
 (2RS, 3RS)-3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロピオン酸エチル 8.78g (22.60ミリモルのメタノール30mL-テトラヒドロフラン30mL溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液4.5, 2mL (4.5, 2ミリモル)を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1N塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量7.092g 収率8.6%  
 mp 150-151°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 3.06-3.15 (3H, m), 5.17 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.79 (2H, s), 7.27 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3382, 3050-2650, 1698, 1333, 1159, 1130, 1111, 1071, 802cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 49.39; H, 3.32; Found: C, 49.40; H, 3.29.  
 5) (4RS, 5RS)-5-(5-クロロ-2-チエニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン  
 (2RS, 3RS)-3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロピオン酸 6.918g (18.97ミリモルのテトラヒドロフラン80mL溶液にトリエチルアミン3.97mL (28.4ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド5.74g (20.9ミリモル)を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量5.985g 収率8.7%  
 mp 127-128°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 2.54-2.75 (2H, m), 4.25 (1H, ddd, 4.7 Hz, 8.0 Hz, 10.1 Hz), 5.10 (1H, br s), 5.72 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.89 (2H, s), 7.22 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.6 Hz); IR (KBr) 3248, 1736, 1327, 1159, 1127, 10

69 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 49.80; H, 3.06; N, 3.87; Found: C, 49.77; H, 2.95; N, 3.65.  
 6) (1RS, 2RS)-2-アミノ-1-(5-クロロ-2-チエニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール  
 (4RS, 5RS)-5-(5-クロロ-2-チエニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン 2.951g (8.157ミリモル)と水酸化ナトリウム1.31g (32.6ミリモル)をエタノール30mL-水1.5mL中で、7時間加熱還流した。反応液を食塩水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲル(APSタイプ)カラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-酢酸エチル)、酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量1.318g 収率4.8%  
 mp 86-87°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 2.49 (1H, d, J = 9.7 Hz, 13.7 Hz), 2.92 (1H, dd, J = 3.9 Hz, 13.7 Hz), 3.28-3.38 (1H, m), 4.77 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.79 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.83 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3100-2700, 1327, 1163, 1117, 1069, 1038, 802 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ClF<sub>3</sub>NOS: C, 50.08; H, 3.90; N, 4.17; Found: C, 49.99; H, 3.92; N, 4.11.  
 7) N-[(1RS, 2RS)-2-(5-クロロ-2-チエニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド  
 (1RS, 2RS)-2-アミノ-1-(5-クロロ-2-チエニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 1.68g (0.500ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.10g (0.500ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物7.7mg (0.500ミリモル)をアセトニトリル10mL中で撹拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩0.10g (0.500ミリモル)を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.186g 収率7.3%  
 mp 201-203°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz) δ 2.95 (1H, dd, J = 10.6 Hz, 14.0 Hz), 3.21 (1H, dd, J = 2.8 Hz, 14.6 Hz), 4.66-4.80 (1H, m), 5.10 (1H, t, J = 4.7 Hz), 5.86 (1H, d, J = 4.4 Hz), 6.85 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.91 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.07

(1H, dd, J = 7.9 Hz, 10.1 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 5.4 Hz, 8.0 Hz), 7.39-7.64 (7H, m), 7.79 (1H, d, J = 9.6 Hz), 8.06 (1H, d, J = 7.8 Hz); IR (KBr) 3275, 1644, 1626, 1537, 1325, 1167, 1121, 1069, 760  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{ClF}_4\text{NO}_5$ : C, 59.12; H, 3.57; N, 2.76. Found: C, 59.05; H, 3.47; N, 2.49.

# 【0330】実施例198

N-[(1RS, 2RS)-2-(5-クロロ-2-チエニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド (1RS, 2RS)-2-アミノ-1-(5-クロロ-2-チエニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.35 g (0.700ミリモル), 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 0.13 g (0.700ミリモル), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.11 g (0.700ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩 0.13 g (0.700ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通して後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジソプロピルエーテルヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶

収量 0.298 g 収率 84%  
mp 184-185°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  1.94-2.06 (2H, m), 2.15-2.24 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 14.5 Hz), 3.09 (1H, dd, J = 4.5 Hz, 14.1 Hz), 4.25 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.63-4.76 (1H, m), .15 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.83 (1H, d, J = 8.8 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.3 Hz, 11.8 Hz), 6.19 (1H, d, J = 11.8 Hz), 6.84 (2H, s), 7.00-7.21 (3H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.0 Hz), 1H (KBr) 3283, 1638, 1526, 1327, 1161, 1125, 1069  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{NO}_5$ : C, 61.72; H, 4.58; N, 2.77. Found: C, 61.57; H, 4.35; N, 2.71.

# 【0331】実施例199

1, 1-ジメチルエチル (1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-ビリジニル)-1-[(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]エチルカルバメート 1) 4-ビリジンカルボン酸 (5.0 g, 40.6ミリモル) のテトラヒドロフラン (250 ml) 溶液に 1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (72.5 g, 44.7ミリモル) を加え、室温で30分攪拌した。反応液にマロン酸モノエチルマグネシウム塩 (82.9 g, 48.7ミリモル) を加え、30分加熱還流した。反応液に酢酸エチル (200 ml) および水 (200 ml) を加え、更に水層のpHが7になるまでクエン酸を

加えた。反応液を酢酸エチル (400 ml  $\times$  2) で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジソプロピルエーテルヘキサンで洗浄後、ジソプロピルエーテルヘキサンから再結晶させて、3-オキソ-3-(4-ビリジニル)プロピオン酸エチル (13.3 g, 1.7%) を得た。

mp 60-61°C

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1744, 1699, 1651, 1634, 1595, 1553.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ : C, 62.17; H, 5.74; N, 7.25.

Found: C, 62.17; H, 5.86; N, 7.22.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.26 (3/7H, t, J = 7.2 Hz), 1.35 (18/7H, t, J = 7.2 Hz), 4.00 (2/7H, s), 4.18-4.40 (2H, m), 5.77 (6/7H, s), 7.61 (12/7H, d, J = 4.8 Hz), 7.74 (2/7H, d, J = 4.8 Hz), 8.71 (12/7H, d, J = 4.8 Hz), 8.83 (2/7H, d, J = 4.8 Hz), 12.44 (6/7H, s).

2) 3-オキソ-3-(4-ビリジニル)プロピオン酸エチル (13.9 g, 72.0ミリモル) の1, 2-ジメチルキシエタン (100 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%) 油性, 2.88 g, 72.0ミリモル) を水冷下に加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に4-トリフルオロメチルベンジルプロミド (17.2 g, 72.0ミリモル) の1, 2-ジメチルキシエタン (50 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で4時間攪拌した。反応液を水 (300 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (500 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、酢酸エチルヘキサンより再結晶させて、3-オキソ-3-(4-ビリジニル)-2-[(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]プロピオン酸エチル (10.9 g, 4.3%) を得た。

mp 64-65°C

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1738, 1699.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_3$ : C, 61.54; H, 4.59; N, 3.99.

Found: C, 61.61; H, 4.44; N, 3.93.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.11 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.39 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.11 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.56 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.66-7.78 (2H, m), 8.76-8.88 (2H, m).

3) 塩化亜鉛 (8.14 g, 59.8ミリモル) のジエチルエーテル (200 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (4.53 g, 120ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろろし、ろ液に3-オキソ-3-(4-ビリジニル)-2-[(4-(トリフルオロメチル)

フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(10.5g, 29.9ミリモル)のジエチルエーテル(50ml)溶液を加えて室温で30分攪拌した。水冷却、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に飽和重曹水でpHが8になるまで加え、酢酸エチル(300ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより再結晶させて、(2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-ピリジル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(9.52g, 90%)を得た。

mp 78-80°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1726, 1630, 1618.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 2.72-2.82 (1H, m), 2.90-3.20 (2H, m), 3.58 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 3.97 (2H, q,  $J = 7.4$  Hz), 5.21 (1H, s), 7.16 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.40-7.70 (4H, m), 8.59 (2H, d,  $J = 6.2$  Hz).

4) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-ピリジル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(9.36g, 26.5ミリモル)のメタノール(40ml)溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(26ml, 5.2ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、飽和重曹水を加えてpHを6に調整し、酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し(2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-ピリジル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸(7.8g, 90%)を得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1725.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 3.10-3.24 (3H, m), 5.26 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 7.34 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.49 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.07 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 8.73 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz).

5) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-ピリジル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸(7.8g, 24.0ミリモル)のテトラヒドロフラン(100ml)溶液に、ジフェニルホスホリルアジド(4.66ml, 21.3ミリモル)とトリエチルアミン(6.76ml, 48.4ミリモル)を加え、終夜加熱還流した。反応液を放冷後、水(200ml)を加えて酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製しジイソプロピルエーテル-ヘキサンか

ら再結晶させて(4RS, 5SR)-5-(4-ピリジル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン(2.50g, 58%)を得た。

mp 212-213°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1755, 1609.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ : C, 59.63; H, 4.07; N, 8.69.

Found: C, 59.71; H, 3.99; N, 8.56.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.20-2.48 (2H, m), 4.26-4.38 (1H, m), 5.33 (1H, brs), 5.80 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.16 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.33 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 7.56 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.68 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz).

6) (4RS, 5SR)-5-(4-ピリジル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン(500mg, 1.55ミリモル)のアセトニトリル(5ml)溶液に二炭酸ジ-*t*-ブチル(406mg, 1.86ミリモル)およびジメチルアミノピリジン(19.6mg, 0.16ミリモル)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水(20ml)を加えて酢酸エチル(20ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて(4RS, 5SR)-2-オキソ-5-(4-ピリジル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-3-カルボン酸1,1-ジメチルエチル(571mg, 87%)を得た。

mp 166-168°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1821, 1726.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ : C, 59.71; H, 5.01; N, 6.63.

Found: C, 59.65; H, 5.05; N, 6.34.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48 (9H, s), 2.61 (1H, dd,  $J = 14.2, 8.0$  Hz), 2.91 (1H, dd,  $J = 14.2, 5.4$  Hz), 4.80-4.98 (1H, m), 5.67 (1H, d,  $J = 7.0$  Hz), 6.84 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 7.37 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.54 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz).

7) (4RS, 5SR)-2-オキソ-5-(4-ピリジル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-3-カルボン酸1,1-ジメチルエチル(500mg, 1.18ミリモル)のメタノール(2.8ml)に0.5N水酸化ナトリウムのメタノール溶液(2.8ml, 1.40ミリモル)を加えて室温で1時間攪拌した。反応液に水(20ml)を加えて酢酸エチル(20ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物(391mg, 83%)を得た。

mp 198-200°C

 $IR_{\nu_{max}}^{KBr} cm^{-1}$ : 1682, 1605, 1528. $^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.35 (9H, s), 2.72-2.82 (2H, m),

3.61 (1H, brs), 4.11 (1H, brs), 4.65 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.99 (1H, s), 7.20 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.36 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.61 (2H, d, J = 6.0 Hz).

## 【0332】実施例200

4-フルオロ-N-(1RS, 2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ピリジル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 1, 1-ジメチルエチル (1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-ピリジル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチルカルバメート (300 mg, 0.76 ミリモル) にトリフルオロ酢酸 (3 ml) を加え、室温で10分攪拌した。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、酢酸エチル (20 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶させて (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-ピリジル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (135 mg, 6.0%) を得た。

mp 97-98°C

 $IR_{\nu_{max}}^{KBr} cm^{-1}$ : 1603, 1418.

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.43 (1H, dd, J = 13.6, 10.6 Hz), 2.71 (1H, dd, J = 13.6, 2.8 Hz), 3.30-3.42 (1H, m), 4.74 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.35 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.62 (2H, d, J = 6.0 Hz).

2) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-ピリジル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (70 mg, 0.24 ミリモル) のアセトニトリル (5 ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (45 mg, 0.24 ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (68 mg, 0.35 ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (36 mg, 0.24 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶させて、表題化合物 (55 mg, 5.0%) を得た。

mp 239-243°C

 $IR_{\nu_{max}}^{KBr} cm^{-1}$ : 1638, 1620, 1603. $^1H-NMR$  ( $CDCl_3+CD_3OD$ )  $\delta$ : 2.80-3.00 (2H, m), 4.70-4.

92 (1H, m), 5.05 (1H, brs), 7.00-7.60 (13H, m), 8.07 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.50-8.62 (2H, m).

## 【0333】実施例201

1, 1-ジメチルエチル (1RS, 2SR)-2-(6-クロロ-3-ピリジル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチルカルバメート

1) 6-クロロ-3-ピリジニカルボン酸 (10 g, 63.5 ミリモル) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (11.3 g, 69.8 ミリモル) を加え、30分加熱還流した。反応液を冷却後、マロン酸モノエチルマグネシウム塩 (10 g, 34.9 ミリモル) を加え、室温で30分攪拌した。反応液に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml  $\times$  2) で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、3-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-オキソプロピオン酸エチル (9.28 g, 6.4%) を褐色油状物として得た。

 $IR_{\nu_{max}}^{KBr} cm^{-1}$ : 1740, 1694, 1628, 1584.

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.16 (3H  $\times$  3/5, t, J = 7.4 Hz), 1.24 (3H  $\times$  2/5, t, J = 7.0 Hz), 3.88 (2H  $\times$  3/5, s), 4.04-4.24 (2H, m), 5.58 (1H  $\times$  2/5, s), 7.29 (1H  $\times$  2/5, d, J = 8.0 Hz), 7.37 (1H  $\times$  3/5, d, J = 8.0 Hz), 7.90 (1H  $\times$  2/5, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 8.11 (1H  $\times$  3/5, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 8.66 (1H  $\times$  2/5, d, J = 2.6 Hz), 8.81 (1H  $\times$  3/5, d, J = 2.6 Hz).

2) 3-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-オキソプロピオン酸エチル (9.0 g, 39.5 ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液に水酸化ナトリウム (6.0%) 油性性, 1.58 g, 39.5 ミリモル) を氷冷下加え、室温で2時間攪拌した。反応液の中に4-トリフルオロメチルベンジルプロミド (9.45 g, 39.5 ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で終夜攪拌した。反応液を水 (200 ml) の中に注ぎ、飽和重曹水を加え、酢酸エチル (200 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン: 酢酸エチル = 1:1) で精製し、3-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (1.4 g, 9.3%) を無色油状物として得た。

 $IR_{\nu_{max}}^{KBr} cm^{-1}$ : 1740, 1694, 1582.

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.13 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.40 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.12 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.54 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.44 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.4 Hz).

2), 8.16-8.24 (1H, m), 8.95 (1H, d, J = 2.6 Hz).

3) 塩化亜鉛 (9.89 g, 7.2, 6ミリモル) のジエチルエーテル (150 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (5.49 g, 14.5ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-オキソ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (14 g, 36, 3ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で30分攪拌した。未冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、(2RS, 3RS)-3-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (9.32 g, 6.6%) を無色油状物として得た。  
IR<sub>ν</sub>max<sup>KBr</sup>cm<sup>-1</sup>: 1728, 1618, 1588, 1568.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.95 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.92-3.18 (3H, m), 3.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 3.92 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.04-5.12 (1H, m), 7.20 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 8.38 (1H, d, J = 8.4 Hz).

4) (2RS, 3RS)-3-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (9.0 g, 2.3, 2ミリモル) のメタノール (23 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (23, 2 ml, 4.6, 4ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、飽和重曹水を加えpHを8に調整し、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて (2RS, 3RS)-3-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (7.4 g, 8.9%) を得た。

mp 145-146°C

IR<sub>ν</sub>max<sup>KBr</sup>cm<sup>-1</sup>: 1715, 1591, 1464.

Anal. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>ClF<sub>3</sub>: C, 53.42; H, 3.64; N, 3.89

Found: C, 53.48; H, 3.93; N, 3.66.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.90-3.20 (3H, m), 5.11 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.2 Hz).

5) (2RS, 3RS)-3-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (5.0 g, 1.3, 1ミリモル) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (3.3 ml, 1.5, 3ミリモル) とトリエチルアミン (2.9 ml, 2.0, 9ミリモル) を加え、1時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (4RS, 5SR)-5-(6-クロロ-3-ピリジル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (4.29 g, 8.7%) を得た。

mp 176-177°C  
IR<sub>ν</sub>max<sup>KBr</sup>cm<sup>-1</sup>: 1767, 1590, 1568.  
Anal. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>ClF<sub>3</sub>: C, 53.87; H, 3.39; N, 7.85  
Found: C, 53.86; H, 3.57; N, 7.66.  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.22-2.50 (2H, m), 4.26-4.40 (1H, m), 5.16 (1H, brs), 5.84 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 8.41 (1H, d, J = 2.6 Hz).

6) (4RS, 5SR)-5-(6-クロロ-3-ピリジル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (500 mg, 1.40ミリモル) のアセトニトリル (5 ml) 溶液に二炭酸ジエチル-ブチル (3.67 mg, 1.68ミリモル) およびジメチルアミノピリジン (17 mg, 0.14ミリモル) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を濃縮後、水 (200 ml) で希釈し、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (4RS, 5SR)-5-(6-クロロ-3-ピリジル)-2-オキソ-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 (1.19 g, 9.3%) を得た。

mp 170-174°C  
IR<sub>ν</sub>max<sup>KBr</sup>cm<sup>-1</sup>: 1821, 1723, 1464, 1362.  
Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>ClF<sub>3</sub>: C, 55.21; H, 4.41; N, 6.13  
Found: C, 55.44; H, 4.28; N, 6.22.  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.49 (9H, s), 2.60 (1H, dd, J = 14.2, 8.8 Hz), 3.01 (1H, dd, J = 14.2, 5.2 Hz), 4.82-4.96 (1H, m), 5.70 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.36-7.46 (3H, m), 8.27 (1H, d, J = 2.2 Hz).

7) (4RS, 5SR)-5-(6-クロロ-3-ピリジル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (1.19 g, 9.3%) を得た。

ル)-2-オキソ-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1,1-ジメチルエチル (600 mg, 1.31 ミリモル) のメタノール (3.1 ml) に 0.5 N の水酸化ナトリウムメタノール溶液 (3.1 ml, 1.55 ミリモル) を氷冷下に加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチルヘキサンから再結晶させて表題化合物 (321 mg, 57%) を得た。

mp 157-158°C

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1682, 1618, 1588, 1522.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.34 (9H, s), 2.70-2.90 (2H, m), 3.85 (1H, brs), 4.09 (1H, brs), 4.62 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.96 (1H, s), 7.24 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 8.4 (1H, d, J = 2.6 Hz).

#### 【0334】実施例 202

N-(1RS, 2SR)-2-(6-クロロ-3-ピリジル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-フルオロ-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 1,1-ジメチルエチル (1RS, 2SR)-2-(6-クロロ-3-ピリジル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチルカルバメート (880 mg, 2.04 ミリモル) にトリフルオロ酢酸 (8 ml) を 0°C で加え、10 分攪拌した。反応液を濃縮後、水 (20 ml) で希釈し、酢酸エチル (20 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエチルから再結晶させて (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (602 mg, 89%) を得た。

mp 103-104°C

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1588, 1568, 1460.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OClF}_3$ : C, 54.47; H, 4.27; N, 8.47.

Found: C, 54.57; H, 4.19; N, 8.39.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.42 (1H, dd, J = 13.6, 10.4 Hz), 2.76 (1H, dd, J = 13.6, 3.0 Hz), 3.30-3.44 (1H, m), 4.76 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz).

2) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (250 mg, 0.76 ミリモル) のアセトニトリル (15 ml) 溶液に 4-フルオロ

ナフタレンカルボン酸 (144 mg, 0.76 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (218 mg, 1.14 ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (116 mg, 0.76 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチルヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (324 mg, 85%) を得た。

mp 188-189°C

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1642, 1626, 1601, 1534, 1462.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2\text{ClF}_3$ : C, 61.66; H, 3.86; N, 5.53.

Found: C, 61.56; H, 3.91; N, 5.37.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.89 (1H, dd, J = 14.6, 11.0 Hz), 3.08 (1H, dd, J = 14.6, 4.4 Hz), 4.04 (1H, brs), 4.68-4.84 (1H, m), 5.13 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.04 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.92-7.20 (2H, m), 7.22-7.70 (8H, m), 7.82 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.44 (1H, d, J = 2.6 Hz).

#### 【0335】実施例 203

N-(1RS, 2SR)-2-(6-クロロ-3-ピリジル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-3-フェニルプロパンアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (250 mg, 0.76 ミリモル) の酢酸エチル (10 ml) 溶液に 3-フェニルプロピニルクロリド (168 ml, 1.13 ミリモル) および飽和重曹水 (10 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチルヘキサンから再結晶させて表題化合物 (302 mg, 86%) を得た。

mp 149-150°C

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1651, 1541, 1456.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{ClF}_3$ : C, 62.27; H, 4.79; N, 6.05.

Found: C, 62.44; H, 4.96; N, 6.05.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.30-2.50 (2H, m), 2.60-2.92 (4H, m), 3.90 (1H, s), 4.24-4.40 (1H, m), 4.80-4.90 (1H, m), 5.36 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.00-7.40 (8H, m), 7.48 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.2 Hz).

#### 【0336】実施例 204

1,1-ジメチルエチル (1RS, 2RS)-2-(6-クロロ-2-ピリジル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリ



フルオロメチル) フェニル) メチル) エチルカルバメート

1) 6-クロロ-2-ピリジンカルボン酸 (10 g, 63.5 ミリモル) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に、1'-カルボニルビス-1 H-イミダゾール (11.3 g, 69.8 ミリモル) を加え、30 分加熱還流した。反応液を冷却後、マロン酸モノエチルマグネシウム塩 (10 g, 34.9 ミリモル) を加え、室温で30分攪拌した。反応液に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、3-(6-クロロ-2-ピリジル)-3-オキソプロピオン酸エチル (7.96 g, 55%) を褐色油状物として得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1738, 1713, 1651, 1645.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 52.76; H, 4.43; N, 6.15

Found: C, 52.63; H, 4.55; N, 6.02.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.20-1.40 (3H, m), 4.15 (2H × 2/3, s), 4.14-4.32 (2H, m), 6.35 (1H × 1/3, s), 7.37 (1H × 1/3, d, J = 6.6 Hz), 7.53 (1H × 2/3, d, J = 7.0 Hz), 7.70-8.02 (2H, m), 12.31 (1H × 1/3, s).

2) 3-(6-クロロ-2-ピリジル)-3-オキソプロピオン酸エチル (7.6 g, 33.4 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60% 油性, 1.34 g, 33.4 ミリモル) を氷冷下加え、室温で2時間攪拌した。反応液の中に4-トリフルオロメチルペンシルプロミド (7.98 g, 33.4 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で終夜攪拌した。反応液を水 (200 ml) の中に注ぎ、飽和重曹水を加え、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン) で精製し 3-(6-クロロ-2-ピリジル)-3-オキソ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (13.0 g, 100%) を無色油状物として得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1732, 1709, 1576, 1563.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.14 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.24-3.50 (2H, m), 4.02-4.20 (2H, m), 4.99 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.81 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.97 (1H, d, J = 6.6 Hz).

3) 塩化亜鉛 (9.0 g, 66.15 ミリモル) のジエチルエーテル (200 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (5.0 g, 132 ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を調製した。3-(6-クロロ-2-ピ

リジル)-3-オキソ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (12.7 g, 33.1 ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液に、-20°C にて先に調製した水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液をゆっくり滴下した。反応液を-20°C にて30分攪拌後、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、3-(6-クロロ-2-ピリジル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (4.1 g, 32%), (2RS, 3RS) 体: (2RS, 3SR) 体 = 1 : 1, crude) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95-1.10 (3H, m), 2.80-3.40 (3H, m), 3.82-4.08 (2H, m), 4.78 (1H × 1/2, dd, J = 9.6, 4.4 Hz), 5.08 (1H × 1/2, t, J = 5.0 Hz), 7.10-7.70 (7H, m).

4) 3-(6-クロロ-2-ピリジル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (4.1 g, 10.7 ミリモル) のメタノール (20 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (10.7 ml, 2.14 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液に1規定塩酸で酸性とした後、飽和重曹水を加え pH を 8 に調整し、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて 3-(6-クロロ-2-ピリジル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (3.3 g, 86%), (2RS, 3RS) 体: (2RS, 3SR) 体 = 1 : 1 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.20-2.60 (1H, m), 2.80-3.30 (2H, m), 4.73 (1H × 1/2, d, J = 7.4 Hz), 5.30 (1H × 1/2, s), 6.64-7.40 (7H, m).

5) 3-(6-クロロ-2-ピリジル)-3-ヒドロキシ-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (3.1 g, 8.6 ミリモル) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、ジフェニルホスリルアジド (2.0 ml, 9.5 ミリモル) とトリエチルアミン (1.8 ml, 12.9 ミリモル) を加え、1時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (150 ml) を加えて酢酸エチル (150 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて 5-(6-クロロ-2-ピリジル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサジリジン-2-オン

(1. 18 g, 3.8%, (4RS, 5RS) 体: (4RS, 5SR) 体: 3:2) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.18 (1H×3/5, dd, J = 13.4, 7.0 Hz), 2.62 (1H×3/5, dd, J = 13.4, 3.8 Hz), 3.05 (1H×2/5, dd, J = 13.4, 9.2 Hz), 3.36 (1H×2/5, d, d, J = 13.4, 4.4 Hz), 4.16-4.30 (1H×2/5, m), 4.40-4.56 (1H×3/5, m), 5.19 (1H×3/5, s), 5.29 (1H×2/5, d, J = 5.0 Hz), 5.37 (1H×2/5, s), 5.83 (1H×3/5, d, J = 8.0 Hz), 7.10-7.82 (7H, m)。

6) 5-(6-クロロ-2-ピリジル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (1.08 g, 1.40ミリモル, (4RS, 5RS) 体: (4RS, 5SR) 体: 3:2) のアセトニトリル (10ml) 溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル (793 mg, 3.63ミリモル) およびジメチルアミノピリジン (37 mg, 0.30ミリモル) を加え、室温で30分攪拌した。反応液を濃縮後、水 (20 ml) で希釈し、酢酸エチル (20 ml×2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーでヘキサン: 酢酸エチル = 4:1 で溶出し、ジソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて、(4RS, 5SR)-5-(6-クロロ-2-ピリジル)-2-オキソ-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸1, 1-ジメチルエチル (3.00 mg, 2.2%) を得た。

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1817, 1726, 1566.

mp 125-126°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.55 (9H, s), 3.24 (1H, dd, J = 13.6, 8.0 Hz), 3.44 (1H, dd, J = 13.6, 4.4 Hz), 4.76-4.86 (1H, m), 5.13 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.22-7.32 (2H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.66 (1H, t, J = 7.8 Hz)。

さらにヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 で溶出して、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (4RS, 5RS)-5-(6-クロロ-2-ピリジル)-2-オキソ-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸1, 1-ジメチルエチル (735 mg, 5.3%) を得た。

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1823, 1726, 1566.

mp 166-167°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.44 (9H, s), 2.65 (1H, dd, J = 14.0, 8.0 Hz), 2.89 (1H, dd, J = 14.0, 5.4 Hz), 5.02-5.16 (1H, m), 5.66 (1H, d, J = 6.6 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.26 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.50 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.73 (1H, t, J = 7.8 Hz)。

7) (4RS, 5RS)-5-(6-クロロ-2-ピリジル)-2-オキソ-4-(4-(トリフルオロメチル)フ

エニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸1, 1-ジメチルエチル (677 mg, 1.46ミリモル) のメタノール (3.5 ml) に0.5Nの水酸化ナトリウムメタノール溶液 (3.5 ml, 1.75ミリモル) を氷冷下に加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml×2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、ジソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (550 mg, 5.7%) を得た。

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1682, 1530.

mp 159-160°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.36 (9H, s), 2.67 (1H, dd, J = 15.0, 5.8 Hz), 2.87 (1H, dd, J = 15.0, 8.4 Hz), 4.12-4.30 (1H, m), 4.60 (1H, d, J = 5.6 Hz), 4.90-5.10 (2H, m), 7.19 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.20-7.32 (2H, m), 7.45 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.61 (1H, t, J = 8.0 Hz)。

#### 【0337】実施例205

N-(4-(1RS, 2RS)-2-(6-クロロ-2-ピリジル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-フルオロ-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 1, 1-ジメチルエチル (1RS, 2RS)-2-(6-クロロ-2-ピリジル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチルカルバメート (500 mg, 1.16ミリモル) にトリフルオロ酢酸 (8 ml) を0°Cで加え、1.0分攪拌した。反応液を濃縮後、水 (20 ml) で希釈し、酢酸エチル (20 ml×2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶させて (1RS, 2RS)-2-アミノ-1-(6-クロロ-2-ピリジル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (302 mg, 7.9%) を得た。

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1757, 1586, 1563.

mp 89-90°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.54 (1H, dd, J = 13.6, 9.8 Hz), 2.77 (1H, d, J = 13.0 Hz), 3.44-3.58 (1H, m), 4.74 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.16-7.32 (3H, m), 7.57 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.52 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.62-7.74 (1H, m)。

2) (1RS, 2RS)-2-アミノ-1-(6-クロロ-2-ピリジル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (250 mg, 0.76ミリモル) のアセトニトリル (15 ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (144 mg, 0.76ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (218 mg, 1.14ミ

リメル)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(116mg, 0.76ミリモル)を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(267mg, 70%)を得た。

mp 225-226°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1639, 1624.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.83 (1H, dd,  $J$  = 14.0, 5.2 Hz), 3.02 (1H, dd,  $J$  = 14.0, 9.6 Hz), 4.74 (1H, d,  $J$  = 5.6 Hz), 4.80-5.00 (1H, m), 5.10-5.20 (1H, m), 6.46 (1H, s,  $J$  = 8.6 Hz), 7.00-7.12 (1H, m), 7.20-7.60 (9H, m), 7.64-7.76 (1H, m), 7.84 (1H, d,  $J$  = 7.6 Hz), 8.11 (1H, d,  $J$  = 8.0 Hz).

【0338】実施例206

1, 1-ジメチルエチル(1RS, 2SR)-2-(6-クロロ-2-ビニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチルカルバメート

(4RS, 5SR)-5-(6-クロロ-2-ビニル)-2-オキソ-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸1, 1-ジメチルエチル(237mg, 0.52ミリモル)のメタノール(1.25ml)溶液に0.5Nの水酸化ナトリウムメタノール溶液(1.25ml, 0.62ミリモル)を氷冷下に加え、室温で1時間撹拌した。反応液に水(50ml)を加え、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物(150mg, 67%)を得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1694, 1505.

mp 134-135°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.24 (9H, s), 3.13 (2H, d,  $J$  = 7.8 Hz), 4.10-4.30 (1H, m), 4.62-4.90 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.30-7.52 (2H, m), 7.56-7.72 (3H, m).

【0339】実施例207

N-(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-フェノキシフェニル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-フルオロ-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 3-フェノキシ安息香酸(13.5g, 63.0ミリモル)のテトラヒドロフラン(150ml)溶液に1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール(11.2g, 69.3ミリモル)を加え、室温で30分撹拌した。反応液にマロン酸モノエチルマグネシウム塩(10

g, 34.8ミリモル)を加え、室温で2時間撹拌した。反応液に酢酸エチル(50ml)および水(50ml)を加え、更に水層のpHが酸性になるまで塩酸を加えた。反応液を酢酸エチル(200ml×2)で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、3-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)プロピオン酸エチル(17.9g, 100%)を褐色油状物として得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1744, 1694, 1582, 1489, 1439.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_4$ : 0.1H $_2\text{O}$ : C, 71.37; H, 5.70

Found: C, 71.11; H, 5.89.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.20-1.40 (3H, m), 3.95 (2H×4/5, s), 4.12-4.30 (2H, m), 5.62 (1H×1/5, s), 7.02 (2H, d,  $J$  = 7.4 Hz), 7.04-7.30 (2H, m), 7.30-7.60 (4H, m), 7.66 (1H, d,  $J$  = 7.6 Hz).

2) 3-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)プロピオン酸エチル(15g, 52.8ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン(100ml)溶液に水酸化ナトリウム(60%油性, 2.11g, 52.8ミリモル)を氷冷下に加え、室温で30分撹拌した。反応液の中に4-トリフルオロメチルベンジルプロミド(12.6g, 52.8ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン(50ml)溶液を滴下し、反応液を室温で4時間撹拌した。反応液を水(200ml)の中に注ぎ、酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて3-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(15.4g, 66%)を得た。

mp 77-78°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1738, 1694, 1582, 1489, 1437.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_4$ : C, 67.87; H, 4.78

Found: C, 67.92; H, 4.89.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.10 (3H, t,  $J$  = 7.4 Hz), 3.35 (1H, d,  $J$  = 7.4 Hz), 4.09 (2H, q,  $J$  = 7.4 Hz), 4.53 (1H, t,  $J$  = 7.4 Hz), 6.94-7.04 (2H, m), 7.10-7.70 (11H, m).

3) 塩化亜鉛(7.39g, 54.2ミリモル)のジエチルエーテル(150ml)溶液に水酸化ナトリウム(4.11g, 108.5ミリモル)を加えて室温で30分撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(10g, 25.9ミリモル)のジエチルエーテル(50ml)溶液を加えて室温で30分撹拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水(20

0 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、(2 RS, 3 RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (12.0 g, 1.00%) を無色油状物として得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1728, 1713, 1584, 1487, 1447.

Anal. Calcd for  $C_{25}H_{25}F_3O_4$ : C, 67.56; H, 5.22

Found: C, 67.46; H, 5.20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.90-3.12 (4H, m), 3.90 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 4.98-5.08 (1H, m), 6.90-7.40 (11H, m), 7.48 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz).

5) (2 RS, 3 RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (11.8 g, 2.6.6 ミリモルのメタノール (40 ml) 溶液に、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.6 ml, 5.3.2 ミリモル) を加えて室温で 4 時間攪拌した。反応液を 1 規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (2 RS, 3 RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (9.0 g, 8.1%) を得た。

mp 128-129°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1713, 1586, 1489, 1447.

Anal. Calcd for  $C_{25}H_{25}F_3O_4$ : C, 66.34; H, 4.60

Found: C, 66.41; H, 4.58.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.86-3.14 (3H, m), 5.10 (1H, s), 6.90-7.02 (3H, m), 7.02-7.22 (5H, m), 7.22-7.40 (3H, m), 7.47 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz).

5) (2 RS, 3 RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (7.0 g, 1.6.8 ミリモルのテトラヒドロフラン (180 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリアジド (4.0 ml, 1.8.5 ミリモル) とトリエチルアミン (3.5 ml, 2.5.2 ミリモル) を加え、6 時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (4 RS, 5 SR)-5-(4-フェノキシフェニル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジ

ン-2-オン (6.40 g, 9.2%) を得た。

mp 110-111°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1759, 1617, 1586, 1489.

Anal. Calcd for  $C_{25}H_{25}F_3NO_3$ : C, 66.82; H, 4.39; N, 3.39

Found: C, 66.78; H, 4.25; N, 3.14.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.30-2.50 (2H, m), 4.18-4.30 (1H, m), 5.22 (1H, s), 5.77 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 6.9-7.04 (4H, m), 7.04-7.20 (4H, m), 7.30-7.44 (3H, m), 7.55 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz).

6) (4 RS, 5 SR)-5-(4-フェノキシフェニル)-4-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (6.0 g, 1.4.5 ミリモル) のエタノール (100 ml) 溶液に 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (9.0 ml, 7.2 ミリモル) を加え、4 時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (300 ml) で希釈し、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。(1 RS, 2 SR)-2-アミノ-1-(4-フェノキシフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (4.21 g, 7.5%) を無色油状物として得た。一部を塩酸塩としてエタノール-エーテルから再結晶し、元素分析値を測定した。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1584, 1489, 1443, 1418.

Anal. Calcd for  $C_{22}H_{21}ClF_3NO_2 \cdot 0.2H_2O$ : C, 61.82;

H, 5.04; N, 3.28

Found: C, 61.83; H, 5.26; N, 3.24.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.44 (1H, dd,  $J = 14.2, 10.2$  Hz), 2.86 (1H, dd,  $J = 14.0, 2.8$  Hz), 3.20-3.36 (1H, m), 4.64 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 6.90-7.20 (6H, m), 7.20-7.42 (5H, m), 7.53 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz).

7) (1 RS, 2 SR)-2-アミノ-1-(4-フェノキシフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (400 mg, 1.03 ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に 4-フルオロナフタレンカルボン酸 (196 mg, 1.03 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド、塩酸塩 (247 mg, 1.55 ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1 H-ベンゾトリアゾール (158 mg, 1.03 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (446 mg, 7.7%) を得た。

mp 184-185°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1642, 1537, 1489.

Anal. Calcd for  $C_{22}H_{22}F_3NO_3$ : C, 70.83; H, 4.50; N, 4.67.

2.50

Found: C, 70.65; H, 4.56; N, 2.44.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.88 (1H, dd, J = 14.4, 10.6 (H z), 3.08 (1H, dd, J = 14.4, 4.0 Hz), 4.76-4.94 (1H, m), 5.09 (1H, s), 6.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.95-7.50 (14H, m), 7.50-7.60 (3H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.4 Hz).

## 【0340】実施例208

N-(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-フェノキシフェニル)-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-3-フェニルプロパンアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フェノキシフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (400 mg, 1.03 mmol) の酢酸エチル (20 ml) 溶液に3-フェニルプロピオンクロロド (230 ml, 1.55 mmol) および飽和重曹水 (20 ml) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (472 mg, 88%) を得た。

mp 134-135°C

IR<sub>max</sub><sup>NEt</sup>cm<sup>-1</sup>: 1645, 1584, 1489, 1445.

Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 71.66; H, 5.43; N, 2.70

Found: C, 71.50; H, 5.47; N, 2.43.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.37 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.58-2.78 (2H, m), 2.85 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.20 (1H, d, J = 3.8 Hz), 4.30-4.48 (1H, m), 4.78-4.84 (1H, m), 5.37 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.90-7.20 (10H, m), 7.20-7.40 (6H, m), 7.45 (2H, d, J = 8.4 Hz).

## 【0341】実施例209

N-(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-フェノキシフェニル)-1-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-4-フルオロ-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 4-フェノキシ安息香酸 (10.4 g, 48.7 mmol) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に1,1'-カルボジビス-1H-イミダゾール (8.68 g, 53.6 mmol) を加え、室温で30分攪拌した。反応液にマロン酸モノエチルマグネシウム塩 (7.67 g, 26.8 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 ml) および水 (50 ml) を加え、更に水層のpHが酸性になるまで濃塩酸を加えた。反応液を酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1)

で精製し、3-オキシ-3-(4-フェノキシフェニル)プロピオン酸エチル (12.9 g, 93%) を褐色油状物として得た。

IR<sub>max</sub><sup>NEt</sup>cm<sup>-1</sup>: 1738, 1682, 1586, 1505, 1489.

Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>: C, 71.82; H, 5.67

Found: C, 71.63; H, 5.56.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.20-1.38 (3H, m), 3.95 (2H × 5/6, s), 4.16-4.32 (2H, m), 5.60 (1H × 1/6, s), 6.94-7.12 (4H, m), 7.12-7.28 (1H, m), 7.32-7.48 (2H, m), 7.72-7.80 (2H × 1/6, m), 7.88-8.00 (2H × 5/6, m).

2) 3-オキシ-3-(4-フェノキシフェニル)プロピオン酸エチル (12 g, 42.2 mmol) の1,2-ジメトキシエタン (80 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 1.69 g, 42.2 mmol) を水冷下に加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に4-トリフルオロメチルベンジルプロミド (10.1 g, 42.2 mmol) の1,2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で4時間攪拌した。反応液を水 (200 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて3-オキシ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (14.0 g, 75%) を得た。

mp 67-68°C

IR<sub>max</sub><sup>NEt</sup>cm<sup>-1</sup>: 1738, 1682, 1586, 1505, 1489.

Anal. Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 67.87; H, 4.78

Found: C, 67.88; H, 4.89.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.13 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.37 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.11 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.57 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.90-7.10 (4H, m), 7.12-7.26 (1H, m), 7.30-7.48 (4H, m), 7.51 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.90-8.00 (2H, m).

3) 塩化亜鉛 (7.39 g, 54.2 mmol) のジエチルエーテル (150 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (4.11 g, 108.5 mmol) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-オキシ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (12 g, 27.1 mmol) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で30分攪拌した。水冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、(2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-((4-(トリフルオロメチル)フェ

ニル) メチル) プロピオン酸エチル (11.9 g, 9.9%) を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1723, 1618, 1590, 1507, 1489.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{O}_4$ : C, 67.56; H, 5.22

Found: C, 67.40; H, 5.04.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.85 (1H, d, J = 2.6 Hz), 2.90-3.12 (3H, m), 3.89 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.98-5.06 (1H, m), 6.94-7.04 (4H, m), 7.04-7.18 (1H, m), 7.22 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.30-7.42 (4H, m), 7.49 (2H, d, J = 8.0 Hz).

4) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (11.5 g, 2.5, 9.9ミリモル)のメタノール (40 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.5, 9.9 ml, 51.8ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (9.65 g, 9.0%)を得た。  
mp 140-141°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1715, 1590, 1489.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_4$ : C, 66.34; H, 4.60

Found: C, 66.36; H, 4.49.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.98-3.10 (3H, m), 5.08 (1H, s), 6.92-7.04 (4H, m), 7.04-7.30 (3H, m), 7.30-7.40 (4H, m), 7.48 (2H, d, J = 8.2 Hz).

5) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)プロピオン酸 (7.0 g, 1.6, 8.9ミリモル)のテトラヒドロフラン (180 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリアジド (4.0 ml, 1.8, 5.5ミリモル)とトリエチルアミン (3.5 ml, 2.5, 2.2ミリモル)を加え、6時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml)を加えて酢酸エチル (200 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (4RS, 5SR)-5-(4-フェノキシフェニル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (6.40 g, 9.2%)を得た。

mp 162-163°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1759, 1617, 1591, 1508, 1489.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_2$ : C, 66.82; H, 4.39; N, 3.39

Found: C, 66.94; H, 4.17; N, 3.39.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.30-2.50 (2H, m), 4.20-4.32 (1H, m), 5.11 (1H, brs), 5.80 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.90-7.10 (4H, m), 7.10-7.22 (3H, m), 7.22-7.50 (4H, m), 7.56 (2H, d, J = 8.0 Hz).

6) (4RS, 5SR)-5-(4-フェノキシフェニル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (6.0 g, 1.4, 5.9ミリモル)のエタノール (100 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (9.0 ml, 7.2ミリモル)を加え、4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (300 ml) で希釈し、酢酸エチル (300 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フェノキシフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (5.03 g, 9.0%)を得た。

mp 114-115°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1590, 1507, 1489.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_2$ : C, 68.21; H, 5.20; N, 3.62

Found: C, 68.12; H, 5.27; N, 3.58.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.46 (1H, dd, J = 13.6, 10.2 Hz), 2.94 (1H, dd, J = 13.6, 2.8 Hz), 3.24-3.38 (1H, m), 4.65 (1H, d, J = 5.0 Hz), 6.98-7.18 (5H, m), 7.22-7.42 (4H, m), 7.55 (2H, d, J = 8.0 Hz).

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フェノキシフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (400 mg, 1.03ミリモル)のアセトニトリル (30 ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (196 mg, 1.03ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩 (297 mg, 1.55ミリモル)および1-ヒドロキシ-1-H-ベンゾトリアゾール (158 mg, 1.03ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (520 mg, 9.0%)を得た。

mp 205-210°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1644, 1626, 1599, 1510.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ : C, 70.83; H, 4.50; N, 2.50

Found: C, 70.59; H, 4.50; N, 2.57.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.89 (1H, dd, J = 14.2, 11.0 Hz), 3.06-3.24 (2H, m), 4.78-4.90 (1H, m), 5.09 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.97 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.96-

7.20 (7H, m), 7.30-7.68 (11H, m), 8.08 (1H, d, J = 8.0 Hz).

#### 【0342】実施例210

N-( (1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-フェノキシフェニル)-1-( (4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フェノキシフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (206 mg, 0.53ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 (100 mg, 0.53ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (153 mg, 0.80ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (81 mg, 0.53ミリモル) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (268 mg, 90%) を得た。

mp 191-192°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1642, 1590, 1507, 1489, 1327.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.90-2.06 (2H, m), 2.10-2.26 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.85 (1H, d, J = 14.4, 11.0 Hz), 3.07 (1H, d, J = 14.4, 3.4 Hz), 3.42 (1H, brs), 4.64-4.84 (1H, m), 5.03 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.80 (1H, d, J = 9.6 Hz), 5.90-5.96 (1H, m), 6.13 (1H, d, J = 11.8 Hz), 6.90-7.20 (8H, m), 7.20-7.50 (6H, m), 7.54 (2H, d, J = 8.2 Hz).

#### 【0343】実施例211

N-( (1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-フェノキシフェニル)-1-( (4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)エチル)-3-フェニルプロパノキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フェノキシフェニル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (400 mg, 1.03ミリモル) の酢酸エチル (20 ml) 溶液に3-フェニルプロピニルクロリド (230 ml, 1.55ミリモル) および飽和重曹水 (20 ml) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (416 mg, 78%) を得た。

mp 133-134°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1645, 1590, 1507, 1489.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{NO}_2$ : C, 71.66; H, 5.43; N, 2.70

Found: C, 71.84; H, 5.26; N, 2.69.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.32-2.42 (2H, m), 2.60-2.90 (4H, m), 3.14-3.22 (1H, m), 4.32-4.50 (1H, m), 4.78-4.86 (1H, m), 5.36 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.92-7.04 (4H, m), 7.06-7.40 (7H, m), 7.47 (2H, d, J = 8.0 Hz).

#### 【0344】実施例212

N-( (1RS, 2SR)-1-( (4-フルオロフェニル)メチル)-2-ヒドロキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-1-ナフタレンカルボキサミド

1) 4-トリフルオロメチルアセトフェノン (57.8 g, 0.307モル) とエタノール (1 ml) の炭酸ジエチル (300 ml) 溶液に水素化ナトリウム (24.5 g, 60%油性, 0.63モル) を少量ずつ加えた。徐々に発熱するので、氷冷し、その後室温で2時間撹拌した。反応液に6規定塩酸を加えて反応を停止し、水 (300 ml) で希釈した後、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 50:1-5:1) で精製して、3-オキソ-3-(4-トリフルオロメチルフェニル) プロピオン酸エチル (71.2 g, 89%) を得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1744, 1696, 1431, 1325, 1202, 1132, 1069, 1017, 853.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.28 (3H × 0.62, t, J = 7.8 Hz, keto), 1.37 (3H × 0.38, t, J = 7.8 Hz, enol), 4.04 (2H × 0.62, s, keto), 4.25 (2H × 0.62, q, J = 7.8 Hz, keto), 4.31 (2H × 0.38, q, J = 7.8 Hz, enol), 5.75 (1H × 0.38, s, enol), 7.28 (1H × 0.62, s, keto), 7.70 (2H × 0.38, d, J = 8.0 Hz, enol), 7.78 (2H × 0.62, d, J = 8.0 Hz, keto), 7.90 (2H × 0.38, d, J = 8.0 Hz), 8.08 (2H × 0.62, d, J = 8.0 Hz).

2) 3-オキソ-3-(4-トリフルオロメチルフェニル) プロピオン酸エチル (38.2 g, 0.147モル) と4-フルオロベンジルブロミド (25 g, 0.13モル)、炭酸カリウム (36.6 g, 0.26モル)、アセトニトリル (500 ml) の混合液を60°Cで3時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、水 (500 ml) を加えて酢酸エチル (500, 200 ml) で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 50:1-10:1, ヘキサン: トルエン = 1:1) で精製し、冷ヘキサンから結晶化させて、2-( (4-フルオロフェニル)メチル)-3-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル) プロピオン酸エチル (29.5 g, 55%) を得た。

得た。

mp 52-53°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ : 1723, 1692, 1514, 1323, 1231, 1130, 1067, 853, 824.

元素分析値 $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_3$ として、

計算値: C, 61.96; H, 4.38

実測値: C, 61.97; H, 4.14.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.31 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.56 (1H, t, J = 7.3 Hz), 6.88-8.03 (2H, m), 7.12-7.32 (2H, m), 7.71 (2H, t, J = 8.0 Hz), 8.04 (2H, d, J = 8.0 Hz).

3) 塩化亜鉛 (21.54 g, 158ミリモル) のエーテル (500 ml) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (11.96 g, 316ミリモル) を加え、室温で30分攪拌し、析出した食塩をろ過した。ろ液の中に2-(4-フルオロフェニル)メチル)-3-オキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオン酸エチル (28 g, 79ミリモル) のエーテル (200 ml) 溶液を氷冷下、徐々に加え、室温で30分攪拌した。反応液を1規定塩酸水溶液 (500 ml) に注ぎ、酢酸エチル (500 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、(2RS, 3RS)-2-(4-フルオロフェニル)メチル)-3-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオン酸エチル (28 g, 100%) を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ : 1713, 1510.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_3$ : C, 61.62; H, 4.90

Found: C, 61.51; H, 4.87.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.80-3.06 (3H, m), 3.15 (1H, d, J = 2.6 Hz), 3.91 (2H, q, J = 7.4 Hz), 5.11 (1H, brs), 6.84-7.06 (4H, m), 7.52 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.4 Hz).

4) (2RS, 3RS)-2-(4-フルオロフェニル)メチル)-3-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオン酸エチル (27.5 g, 74.3ミリモル) のメタノール (300 ml) 溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (150 ml, 150ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸水溶液 (180 ml) に注ぎ、酢酸エチル (300 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(2RS, 3RS)-2-(4-フルオロフェニル)メチル)-3-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオン酸 (22.45 g, 88%) を得た。

mp 120-121°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ : 1713.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_3$ : C, 59.65; H, 4.12

Found: C, 59.56; H, 4.03.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.90-3.10 (3H, m), 5.16 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.82-7.12 (4H, m), 7.52 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.0 Hz).

5) (2RS, 3RS)-2-(4-フルオロフェニル)メチル)-3-ヒドロキシ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオン酸 (21.0 g, 61.3ミリモル) のテトラヒドロフラン (500 ml) 溶液にジフェニルホスホリアルジド (14.5 ml, 67.5ミリモル) およびトリエチルアミン (12.9 ml, 92ミリモル) を加えて3時間加熱還流した。反応液を水 (500 ml) で希釈し、酢酸エチル (500 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(4RS, 5SR)-4-(4-フルオロフェニル)メチル)-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (19.24 g, 92%) を得た。

mp 160-161°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ : 1738, 1508.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 60.18; H, 3.86; N, 4.13

Found: C, 60.01; H, 3.99; N, 4.06.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.10-2.34 (2H, m), 4.20-4.34 (1H, m), 5.11 (1H, s), 5.86 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.97 (4H, d, J = 9.0 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.70 (2H, d, J = 8.2 Hz).

6) (4RS, 5SR)-4-(4-フルオロフェニル)メチル)-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (18 g, 53.1ミリモル) のエタノール (300 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (19.9 ml, 159ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (300 ml) で希釈し、酢酸エチル (300 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (14.1 g, 85%) を得た。

mp 130-131°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ : 1618, 1601, 1588.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}$ : C, 61.34; H, 4.83; N, 4.47

Found: C, 61.23; H, 4.72; N, 4.41.



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.32 (1H, dd,  $J = 14.0, 10.6$  Hz), 2.68 (1H, dd,  $J = 14.0, 3.4$  Hz), 3.20-3.36 (1H, m), 4.76 (1H, d,  $J = 4.4$  Hz), 6.90-7.16 (4H, m), 7.52 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.65 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz).

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44 ミリモル) の酢酸エチル (15 ml) 溶液に 1-ナフトイルクロリド (282 ml, 1.87 ミリモル) および飽和重曹水 (15 ml) を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (614 mg, 91%) を得た。

mp 207-208°C

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1640.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_2$ : C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00

Found: C, 69.21; H, 4.46; N, 2.87.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.92 (1H, dd,  $J = 14.2, 10.4$  Hz), 3.13 (1H, dd,  $J = 14.2, 4.0$  Hz), 3.39 (1H, s), 4.72-4.90 (1H, m), 5.13 (1H, s), 5.98 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.04-7.60 (12H, m), 7.70-7.92 (3H, m).

#### 【0345】実施例213

4-フルオロ-N-(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)メチル)-2-ヒドロキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-1-ナフトレンカルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44 ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に4-フルオロナフトレンカルボン酸 (274 mg, 1.44 ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (358 mg, 1.87 ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (220 mg, 1.44 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (430 mg, 62%) を得た。

mp 235-236°C

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1651, 1605, 1510.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{37}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{NO}_2$ : C, 66.80; H, 4.15; N, 2.89

Found: C, 66.39; H, 4.25; N, 2.90.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.79 (1H, dd,  $J = 14.2, 11.0$  Hz), 2.98 (1H, dd,  $J = 14.2, 4.4$  Hz), 3.75 (1H, s), 4.70-4.88 (1H, m), 5.18-5.22 (1H, m), 5.91 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.92-7.10 (3H, m), 7.12-7.22 (3H, m), 7.40-7.80 (7H, m), 8.10 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz).

#### 【0346】実施例214

N-(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)メチル)-2-ヒドロキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)シクロヘキサニルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44 ミリモル) の酢酸エチル (15 ml) 溶液にシクロヘキサニルボキサミドクロリド (288 ml, 2.15 ミリモル) および飽和重曹水 (15 ml) を加えて室温で3時間攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (550 mg, 90%) を得た。

mp 220-221°C

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1645, 1510, 1329.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{NO}_2$ : C, 65.24; H, 5.95; N, 3.31

Found: C, 65.07; H, 5.85; N, 3.22.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.04-1.40 (5H, m), 1.50-1.80 (5H, m), 1.82-2.10 (1H, m), 2.66 (1H, dd,  $J = 14.4, 10.8$  Hz), 2.83 (1H, dd,  $J = 14.4, 4.6$  Hz), 4.34-4.50 (2H, m), 5.04 (1H, brs), 5.36 (1H, d,  $J = 7.4$  Hz), 6.90-7.12 (4H, m), 7.52 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.66 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz).

#### 【0347】実施例215

N-(1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)メチル)-2-ヒドロキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-フェニル酪酸アミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-プロパノール (450 mg, 1.44 ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に4-フェニル-n-酪酸 (236 mg, 1.44 ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (358 mg, 1.87 ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (220 mg, 1.44 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物

物 (4.50 mg, 6.8%) を得た。

mp 155-156°C

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1645, 1537, 1510.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 67.96; H, 5.48; N, 3.05

Found: C, 67.98; H, 5.68; N, 3.06.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.70-1.90 (2H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.44-2.60 (2H, m), 2.62-2.84 (2H, m), 4.10 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.32-4.48 (1H, m), 4.98-5.06 (1H, m), 5.40 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.86-7.14 (GH, m), 7.16-7.34 (3H, m), 7.51 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.0 Hz).

【0348】実施例216

N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ5H-ベンゾ[*a*]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 1) 3-(4-クロロフェニル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル

3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)トルエン (7.43 ml, 4.4ミリモル) の四塩化炭素 (30 ml) 溶液に、N-プロモスクシンイミド (7.83 g, 4.4ミリモル) と 2'-アスピソブチロニトリル (0.2 g) を加えて 30 分間加熱還流した。反応液を冷却した後、不溶物を除去し、ジエチルエーテルで洗浄した。母液を減圧留去して、3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)-1-プロモメチルベンゼンを得た。

3-(4-クロロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (9.07 g, 4.0ミリモル) をジメトキシエタン (100 ml) に溶解し、氷冷下水素化ナトリウム

(1.6 g, 6.0% 油性, 4.0ミリモル) を加えて 1 時間攪拌した。これに上で得た 3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)-1-プロモメチルベンゼンのジメトキシエタン (20 ml) 溶液を滴下し、室温で 15 時間攪拌した。反応液に水 (100 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20:1-4:1) で精製し、ヘキサンから結晶化させて、3-(4-クロロフェニル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル (7.85 g, 4.5%) を得た。

mp 60-61°C

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1723, 1684, 1590, 1325, 1275, 1231, 1200, 1134, 1096.

元素分析値  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClF}_4\text{O}_4$  として、計算値: C, 55.50; H, 3.96; 実測値: C, 55.55; H, 3.83

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.12 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.33 (2H, d, J = 8.0 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.55

(1H, t, J = 7.0 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 53.1 Hz, 2.2 Hz), 7.00-7.20 (3H, m), 7.20-7.35 (1H, m), 7.42 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.0 Hz).

2) (2RS, 3RS) -3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル

無水塩化亜鉛 (4.09 g, 3.0ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 懸濁液に、水素化ほう素ナトリウム (2.53 g, 6.0ミリモル) を少量ずつ加えて、2 時間攪拌した。不溶物を濾去し、ジエチルエーテルで洗浄した。母液を氷冷し、これに 3-(4-クロロフェニル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル (6.5 g, 1.5ミリモル) のジエチルエーテル (20 ml) 溶液を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、再び氷冷し、1 規定塩酸で反応を停止した。得られた混合物を酢酸エチル (100 ml  $\times$  2) で抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1-3:1) で精製して、(2RS, 3RS) -3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル (6.5 g, 99%) を無色油状物として得た。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1723, 1489, 1302, 1277, 1198, 1123, 1094.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.90-3.10 (3H, m), 3.90 (2H, d, J = 7.2 Hz), 5.02 (1H, br), 5.88 (1H, tt, J = 53.1 Hz, 2.3 Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.22 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.27 (1H, d, J = 3.4 Hz).

3) (2RS, 3RS) -3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸 (2RS, 3RS) -3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル (6.45 g, 1.4.8ミリモル) のメタノール (30 ml) 溶液に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (14.8 ml, 2.9.6ミリモル) を加えて室温で 4 時間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸 (100 ml) を加えて酸性とした後、酢酸エチル (100 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去した。残留物をヘキサンから結晶化させて、(2RS, 3RS) -3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸 (5.39 g, 89%) を得た。

mp 88-90°C

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1694, 1489, 1277, 1206, 1127.

元素分析値  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClF}_4\text{O}_4$  として、計算値: C, 53.15; H, 3.7

2、実測値:C, 53.26; H, 3.87

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.80-3.10 (3H, m), 5.07 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 53.1 Hz, 2.6 Hz), 6.9 0-7.15 (4H, m), 7.20-7.35 (4H, m).

4) (4RS, 5SR)-5-(4-クロロフェニル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2RS, 3RS)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸 (5, 39 g, 13, 3 ミリモル) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液にジフェニルホスホリルアジド (3, 70 ml, 17, 2 ミリモル) とトリエチルアミン (2, 59 ml, 18, 6 ミリモル) を加えて室温で1時間撹拌した。その後、3時間加熱還流した後、反応液を減圧濃縮し、水 (100 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2: 1-1: 1) で精製し、析出した結晶をヘキサンを加えて再取して、(4RS, 5SR)-5-(4-クロロフェニル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (4, 65 g, 87 %) を得た。

mp 134-135°C

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3243, 1740, 1489, 1447, 1343, 1273, 1238, 1198, 1125, 1088.

元素分析値  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{NO}_5$  として、計算値: C, 53.55; H, 3.49; N, 3.47. 実測値: C, 53.56; H, 3.28; N, 3.48.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.18-2.40 (2H, m), 4.20-4.35 (1H, m), 5.05 (1H, br s), 5.79 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.9 0 (1H, tt, J = 54.8 Hz, 2.6 Hz), 6.85-7.00 (2H, m), 7.05-7.20 (1H, m), 7.20-7.50 (5H, m).

5) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-クロロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)ベンジル]フェニル]-1-プロパノール (4RS, 5SR)-5-(4-クロロフェニル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (4, 35 g, 10, 8 ミリモル) のエタノール (200 ml) 溶液に、8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5, 39 ml, 43, 1 ミリモル) を加えて6時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、水 (100 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をヘキサンとジエチルエーテルの混合液から結晶化させて、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-クロロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラヒドロエトキシ)フェニル]-1-プロパノール (3, 61 g, 89%) を得た。

mp 96-97°C

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1611, 1588, 1489, 1308, 1196, 1119. 元素分析値  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{NO}_5$  として、計算値: C, 54.05; H, 4.27; N, 3.71. 実測値: C, 54.08; H, 4.34; N, 3.75.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.36 (1H, dd, J = 13.6 Hz, 10.2 Hz), 2.77 (1H, dd, J = 13.6 Hz, 3.2 Hz), 3.20-3.40 (1H, m), 4.66 (1H, d, J = 4.6 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 53.0 Hz, 2.5 Hz), 6.99 (1H, s), 7.00-7.15 (2H, m), 7.20-7.40 (5H, m).

6) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-クロロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパノ-1-オール (0, 280 g (0, 741 ミリモル)), 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (0, 14 g (0, 74 ミリモル)), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0, 11 g (0, 74 ミリモル)) をアセトニトリル 100 ml 中で撹拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (0, 14 g (0, 74 ミリモル)) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量 0, 373 g 収率 92 %

mp 182-183°C:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$ : 1.93-2.06 (2H, m), 2.15-2.24 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.78 (1H, dd, J = 10.9 Hz, 14.9 Hz), 2.98 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.6 Hz), 3.71 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.60-4.73 (1H, m), 5.04 (1H, t, J = 3.7 Hz), 5.74 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.7 Hz), 53.0 Hz), 5.93 (1H, td, J = 5.6 Hz, 11.0 Hz), 6.2 1 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.95-7.18 (6H, m), 7.31-7.4 3 (5H, m); IR (KBr) 3270, 2940, 1640, 1537, 1198, 1 125  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{ClF}_3\text{NO}_5$ : C, 63.56; H, 4.78; N, 2.56. Found: C, 63.51; H, 4.69; N, 2.5 2.

#### 【0349】実施例217

N-[(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-フェニルオキシ)フェニル]-1-[(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル]メチル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド  
1) 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)トルエン (7, 8 g, 37, 5 ミリモル) の四塩化炭素 (80 ml) 溶液にN-プロモスクシンイミド (7, 3

3 g, 4.1, 2 ミリモル) および 2, 2'-アゾビス (イソプロピロニトリル) (300 mg, 1.87 ミリモル) を加え、6 時間加熱還流した。冷却後、反応液をろ過し、ろ液を濃縮して 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)- $\alpha$ -プロモトルエンを調整した。3-(4-フェノキシフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (10.7 g, 37.5 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (120 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60 % 油性, 1.50 g, 37.5 ミリモル) を氷冷下に加え、室温で 30 分攪拌した。反応液の中に先に調製した 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)- $\alpha$ -プロモトルエンの 1, 2-ジメトキシエタン (10 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で 1 時間攪拌した。反応液を水 (100 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (100 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン) で精製し、3-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) プロピオン酸エチル (9.92 g, 5.4 %) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.13 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.33 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.11 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.56 (1H, t, J = 7.6 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 53.0, 2.8 Hz), 6.90-7.48 (11H, m), 7.90-8.02 (2H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1738, 1682, 1605, 1586, 1505, 1489, 1449, 1420.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{O}_5 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ : C, 62.98; H, 4.59

Found: C, 62.84; H, 4.46.

2) 塩化亜鉛 (5.34 g, 39.2 ミリモル) のジエチルエーテル (120 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (2.97 g, 78.4 ミリモル) を加えて室温で 30 分攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液に 3-オキソ-3-(4-フェノキシフェニル)-2-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸エチル (9.61 g, 19.6 ミリモル) のジエチルエーテル (60 ml) 溶液を加えて室温で 30 分攪拌した。氷冷下、反応液に 1 規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (150 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、(2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-(フェノキシフェニル)-2-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸エチル (6.50 g, 6.7 %) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.90-

3.10 (4H, m), 3.89 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.98-5.06 (1H, m), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 2.8 Hz), 6.92-7.42 (13H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1725, 1611, 1590, 1507, 1489, 1449.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{O}_5$ : C, 63.41; H, 4.91  
Found: C, 63.32; H, 4.97.

3) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-(フェノキシフェニル)-2-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸エチル (6.14 g, 12.5 ミリモル) のメタノール (30 ml) 溶液に、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (12.5 ml, 25.0 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を 1 規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-(フェノキシフェニル)-2-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸 (4.51 g, 8.9 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.94-3.10 (3H, m), 5.07 (1H, d, J = 4.2 Hz), 5.87 (1H, t, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.92-7.40 (13H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1711, 1613, 1590, 1508, 1489.  
mp 109-110°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{O}_5$ : C, 62.07; H, 4.34  
Found: C, 62.09; H, 4.42.

4) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-(4-(フェノキシフェニル)-2-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸 (4.3 g, 10.6 ミリモル) のテトラヒドロフラン (80 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリアルジド (2.52 ml, 11.7 ミリモル) とトリエチルアミン (2.23 ml, 16.0 ミリモル) を加え、2 時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1-1:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(4RS, 5SR)-5-(4-(フェノキシフェニル)-4-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル)-1, 3-オキサゾリン-2-オン (3.92 g, 8.0 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.24-2.44 (2H, m), 4.18-4.32 (1H, m), 5.08 (1H, brs), 5.79 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.86-7.20 (8H, m).

7.22-7.42 (5H, m).

$IR_{\nu} \max^{25^\circ C} cm^{-1}$ : 1759, 1612, 1590, 1508, 1489.

mp 90-91°C

Anal. Calcd for  $C_{24}H_{19}F_6NO_4$ : C, 62.47; H, 4.15; N, 3.04

Found: C, 62.54; H, 4.05; N, 3.04.

5) (4RS, 5SR)-5-(4-(フェニルオキシ)フェニル)-4-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジノン-2-オン (3.7 g, 8.02ミリモルのエタノール (100 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (5.0 ml, 4.0ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-(フェニルオキシ)フェニル)-3-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)-1-プロパノール (3.05 g, 8.7%) を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.20-2.00 (2H, br), 2.41 (1H, d, J = 13.8, 10.2 Hz), 2.88 (1H, dd, J = 13.8, 3.2 Hz), 3.22-3.38 (1H, m), 4.65 (1H, d, J = 5.2 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.98-7.18 (8H, m), 7.28-7.42 (5H, m).

$IR_{\nu} \max^{25^\circ C} cm^{-1}$ : 1611, 1590, 1507, 1489, 1449.

mp 85-86°C

Anal. Calcd for  $C_{23}H_{21}F_4NO_3$ : C, 63.44; H, 4.86; N, 3.22

Found: C, 63.44; H, 4.76; N, 3.22.

6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-(フェニルオキシ)フェニル)-3-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)-1-プロパノール (300 mg, 0.69ミリモル) のアセトニトリル (160 ml) 溶液に、7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキシ酸 (130 mg, 0.69ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (198 mg, 1.03ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (106 mg, 0.69ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (285 mg, 68%) を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.90-2.10 (2H, m), 2.12-2.28 (2H, m), 2.60-2.72 (2H, m), 2.8 (1H, dd, J = 14.8, 1.04 Hz), 3.04 (1H, dd, J = 14.8, 4.0 Hz), 3.53 (1

H, s), 4.60-4.80 (1H, m), 5.02 (1H, s), 5.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 2.8 Hz), 5.90-6.00 (1H, m), 6.23 (1H, d, J = 11.8 Hz), 6.90-7.20 (12H, m), 7.22-7.48 (4H, m).

$IR_{\nu} \max^{25^\circ C} cm^{-1}$ : 1640, 1590, 1507, 1489, 1449.

mp 95-96°C

#### 【0350】実施例218

N-(4-(1RS, 2SR)-2-(4-(4-クロロ-3-エチルフェニル)オキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-1-(3-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル)エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) 4-フルオロアセトフェノン (13.8 g, 100ミリモル) のN, N-ジメチルアセトアミド (100 ml) 溶液に4-クロロ-3-エチルフェノール (15.6 g, 100ミリモル) および炭酸カリウム (16.6 g, 120ミリモル) を加え、10時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (300 ml) で希釈し、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1) で精製し4-(4-クロロ-3-エチルフェニル) オキシ) アセトフェノン (2.4 g, 8.8%) を無色油状物として得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.22 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.58 (3H, s), 2.74 (2H, q, J = 7.4 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 8.8, 3.0 Hz), 6.94-7.04 (3H, m), 7.34 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.90-8.00 (2H, m).

$IR_{\nu} \max^{25^\circ C} cm^{-1}$ : 1682, 1595, 1574, 1503, 1472.

Anal. Calcd for  $C_{16}H_{14}ClO_2$ : C, 69.95; H, 5.50

Found: C, 69.93; H, 5.65

2) 4-(4-(4-クロロ-3-エチルフェニル) オキシ) アセトフェノン (2.4 g, 8.8, 2ミリモル) の炭酸ジエチル (100 ml) 溶液にエタノール (0.3 ml) を加え、氷冷下水素化ナトリウム (6.0%) 性、7.06 g, 176ミリモル) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に6規定塩酸を加えクエンチし、水 (300 ml) を加え酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1) で精製し3-(4-(4-クロロ-3-エチルフェニル) オキシ) フェニル)-3-オキサプロピオン酸エチル (2.9 g, 9.6%) を褐色油状物として得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.08-1.20 (6H, m), 2.68-2.82 (2H, m), 3.95 (2H × 7/8, s), 4.14-4.30 (2H, m), 5.60 (1H × 1/8, s), 6.80-6.90 (1H, m), 6.92-7.04 (3H,

m), 7.32 (1H×1/8, d, J = 8.4 Hz), 7.35 (1H×7/8, d, J = 8.4 Hz), 7.75 (2H×1/8, d, J = 9.2 Hz), 7.93 (2H×7/8, d, J = 9.2 Hz).

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1744, 1682, 1595, 1576, 1505, 1472, 1410.

Anal. Calcd for  $C_{19}H_{19}F_3ClO_4$ : C, 65.80; H, 5.52. Found: C, 65.98; H, 5.53.

3) 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)トルエン (6.0 g, 28.8 ミリモル) の四塩化炭素 (60 ml) 溶液に N-プロモスクシンイミド (5.65 g, 31.7 ミリモル) および 2'-アゾビス (イソプロピロニトリル) (237 mg, 1.44 ミリモル) を加え、6 時間加熱還流した。冷却後、反応液をろ過し、ろ液を濃縮して 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)- $\alpha$ -プロモトルエンを調製した。3-(4-(4-クロロ-3-エチルフェニル)オキシ)フェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (10 g, 28.8 ミリモル) の 1, 2-ジメチルエタン (100 ml) 溶液に水素化ナトリウム (6.0% 油性, 1.15 g, 28.8 ミリモル) を水冷下加え、室温で 30 分攪拌した。反応液の中に先に調製した 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)- $\alpha$ -プロモトルエンの 1, 2-ジメチルエタン (10 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で 1 時間攪拌した。反応液を水 (100 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (100 ml×2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン) で精製し、3-(4-(4-クロロ-3-エチルフェニル)オキシ)フェニル)-3-オキソ-2-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (9.26 g, 5.8%) を無色油状物として得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.13 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.22 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.74 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.3 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.11 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.56 (1H, t, J = 7.2 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 53.2, 2.8 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 8.6, 3.0 Hz), 6.90-7.38 (8H, m), 7.90-8.00 (2H, m).

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1738, 1682, 1595, 1576, 1505, 1472.

Anal. Calcd for  $C_{28}H_{25}ClF_4O_5$ : C, 60.82; H, 4.56. Found: C, 60.79; H, 4.38.

4) 塩化亜鉛 (4.44 g, 32.6 ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (2.46 g, 65.1 ミリモル) を加えて室温で 30 分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に 3-(4-(4-クロロ-3-エチルフェニル)オキシ)フェニル)-3-オキソ-2-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル)プロピ

ン酸エチル (9.0 g, 1.6.3 ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で 30 分攪拌した。水冷下、反応液に 1 規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (150 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml×2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 4:1) で精製し、(2RS, 3RS)-3-(4-(4-クロロ-3-エチルフェニル)オキシ)フェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (6.79 g, 7.5%) を無色油状物として得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.95 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.21 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.72 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.9-3.10 (4H, m), 3.90 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.93 (1H, brs), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.76 (1H, dd, J = 8.8, 3.0 Hz), 6.82-7.10 (6H, m), 7.20-7.42 (4H, m).

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1726, 1611, 1588, 1507, 1474.

Anal. Calcd for  $C_{28}H_{27}ClF_4O_5$ : C, 60.60; H, 4.90. Found: C, 60.53; H, 4.90.

5) (2RS, 3RS)-3-(4-(4-クロロ-3-エチルフェニル)オキシ)フェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (6.6 g, 11.9 ミリモル) のメタノール (30 ml) 溶液に、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (11.9 ml, 23.8 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を 1 規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200 ml×2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をヘキサンから再結晶させて、(2RS, 3RS)-3-(4-(4-クロロ-3-エチルフェニル)オキシ)フェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸 (5.28 g, 8.4%) を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.21 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.71 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.92-3.10 (3H, m), 5.07 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.87 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.75 (1H, dd, J = 8.4, 3.0 Hz), 6.88-7.10 (6H, m), 7.20-7.40 (4H, m).

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1713, 1611, 1599, 1507, 1472.

mp 75-76°C

Anal. Calcd for  $C_{28}H_{25}ClF_4O_5$ : C, 59.27; H, 4.40. Found: C, 59.22; H, 4.43.

6) (2RS, 3RS)-3-(4-(4-クロロ-3-エチルフェニル)オキシ)フェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチ

ル) オキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸 (5.18 g, 9.83 ミリモル) のテトラヒドロフラン (75 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (2.33 ml, 10.8 ミリモル) とトリエチルアミン (2.06 ml, 14.8 ミリモル) を加え、2 時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml) × 2 で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(4RS, 5SR)-5-(4-(4-クロロ-3-エチルフェニル) オキシ) フェニル)-4-(1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (4.56 g, 89%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.22 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.20-2.44 (2H, m), 2.73 (2H, q, J = 7.6 Hz), 4.18-4.32 (1H, m), 4.98 (1H, s), 5.80 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 8.4, 3.0 Hz), 6.88-7.20 (5H, m), 7.22-7.44 (5H, m).

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1759, 1612, 1588, 1508, 1472.

mp 100-101°C

Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>ClF<sub>4</sub>NO<sub>4</sub>: C, 59.61; H, 4.23; N, 2.67

Found: C, 59.67; H, 4.27; N, 2.76.

7) (4RS, 5SR)-5-(4-(4-(4-クロロ-3-エチルフェニル) オキシ) フェニル)-4-(1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (4.3 g, 8.21 ミリモル) のエタノール (200 ml) 溶液に 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5.13 ml, 4.11 ミリモル) を加え、4 時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml) × 2 で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-(4-クロロ-3-エチルフェニル) オキシ) フェニル)-3-(1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル)-1-プロパノール (3.64 g, 89%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.21 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.41 (1H, dd, J = 13.6, 10.2 Hz), 2.72 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.87 (1H, dd, J = 13.6, 3.2 Hz), 4.65 (1H, d, J = 5.2 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 8.4, 3.0 Hz), 6.88-7.18 (6H, m), 7.28-7.40 (4H, m).

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1611, 1586, 1505, 1472, 1412.

Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>ClF<sub>4</sub>NO<sub>3</sub>: C, 60.31; H, 4.86;

N, 32.81

Found: C, 60.31; H, 5.18; N, 2.85.

8) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-(4-(4-クロロ-3-エチルフェニル) オキシ) フェニル)-3-(1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル)-1-プロパノール (300 mg, 0.60 ミリモル) のアセトニトリル (16 ml) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[*a*]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (114 mg, 0.60 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (174 mg, 0.91 ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (92 mg, 0.60 ミリモル) を加えて室温で夜寝攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml) × 2 で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (318 mg, 79%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.20 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.90-2.08 (2H, m), 2.10-2.26 (2H, m), 2.60-2.84 (5H, m), 3.02 (1H, dd, J = 14.6, 4.0 Hz), 3.50-3.90 (1H, br), 4.60-4.78 (1H, m), 5.01 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.60-6.22 (4H, m), 6.77 (1H, dd, J = 8.8, 3.0 Hz), 6.84-7.20 (9H, m), 7.28 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.8 Hz).

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1613, 1588, 1505, 1472, 1453.

mp 116-117°C

Anal. Calcd for C<sub>37</sub>H<sub>34</sub>ClF<sub>4</sub>NO<sub>4</sub>: C, 66.51; H, 5.13; N, 2.10

Found: C, 66.22; H, 5.24; N, 2.25.

#### [0351] 実施例 219

1, 1-ジメチルエチル (1RS, 2SR)-2-(2-フルオロビロジジン-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-(3-(1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル) エチルカルバメート  
1) 2-アミノ-4-メチルピリジン (100 g, 925 ミリモル) の 4% テトラフルオロ酸 (400 ml) 溶液に亜硝酸ナトリウム (64 g, 927 ミリモル) の水 (100 ml) 溶液を内温が 10°C を超えないようにドライアイス-アセトンで冷却しながら徐々に加えた。反応液を 45°C で 30 分攪拌後、8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (100 ml) を徐々に加え、ジエチルエーテル (300 ml) × 2 で抽出した。抽出液を減圧下濃縮後、残留物を蒸留して、2-フルオロ-4-メチルピリジン (48 g) を得た。過マンガン酸カリウム (100 g, 632 ミリモル) の水 (1.2 L) 溶液を 80°C で加熱し、2-フルオロ-4-メチルピリジン (48 g) を加え、1 時間加熱還流した。反応液から不溶物をセライトでろ過し、ろ液を 200 ml になるまで濃縮

し、6規定塩酸をpHが約3になるまで加えた。析出した結晶をろ取し、2-フルオロ-4-ビリジニカルボン酸 (1.9, 8g, 3.2%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.50 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.40 (1H, d, J = 5.0 Hz).  
IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 3100, 1730, 1620.  
mp 258-260°C

Anal. Calcd for C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>FN<sub>2</sub>: C, 51.07; H, 2.86; N, 9.93

Found: C, 50.77; H, 2.80; N, 10.04.

2) 2-フルオロ-4-ビリジニカルボン酸 (1.0g, 7.0, 9ミリモルの) テトラヒドロフラン (150ml) 溶液に1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (1.2, 7g, 7.8, 0.8ミリモルの) を加え、30分加熱還流した。反応液を冷却後、マロン酸モノエチルマグネシウム塩 (1.1, 2g, 3.9, 0.8ミリモルの) を加え、室温で30分攪拌した。反応液に1規定塩酸 (200ml) を加え、酢酸エチル (200ml × 2) で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4: 1) で精製し、ヘキサンから再結晶させて3-(2-フルオロ-4-ビリジニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (7.32g, 4.9%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.20-1.40 (3H, m), 3.98 (2H × 1/5, s), 4.18-4.40 (2H, m), 5.76 (1H × 4/5, s), 7.26 (1H × 4/5, s), 7.40 (1H × 1/5, s), 7.50 (1H × 4/5, d, J = 7.4 Hz), 7.63 (1H × 1/5, d, J = 7.4 Hz), 8.32 (1H × 4/5, d, J = 7.0 Hz), 8.43 (1H × 1/5, d, J = 7.0 Hz), 12.44 (1H × 4/5, s).

IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1744, 1705, 1651, 1607, 1563.  
mp 66-67°C

Anal. Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>2</sub>: C, 56.87; H, 4.77; N, 6.63

Found: C, 56.92; H, 4.69; N, 6.82.

3) 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) トルエン (3.80g, 1.8, 2ミリモルの) 四塩化炭素 (50ml) 溶液にN-プロモスクシンイミド (3.54g, 1.9, 9ミリモルの) および2, 2'-アゾビス (イソプロピロニトリル) (136mg, 0.83ミリモルの) を加え、4時間加熱還流した。冷却後、反応液をろ過し、ろ液を濃縮して3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)-α-プロモトルエンを調製した。3-(2-フルオロビリジニ-4-イル)-3-オキソプロピオン酸エチル (3.5g, 1.6, 6ミリモルの) の1, 2-ジメトキシエタン (35ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 0.66g, 1.6, 6ミリモルの) を氷冷下加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に先に調製した3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)-α-プロモトルエンの1, 2-ジメトキシエタン (5ml)

1) 溶液を滴下し、反応液を室温で1時間攪拌した。反応液を水 (100ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (100ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン: ヘキサン = 1: 1) で精製し、3-(2-フルオロビリジニ-4-イル)-3-オキソ-2-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸エチル (4.78g, 6.9%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.14 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.35 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.4-4.56 (1H, m), 5.90 (1H, t, J = 53.0, 3.0 Hz), 7.00-7.38 (5H, m).

IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1740, 1703, 1607, 1588, 1566.

Anal. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>F<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 54.68; H, 3.86; N, 3.36

Found: C, 54.44; H, 3.76; N, 3.55.

4) 塩化亜鉛 (3.12g, 2.2, 9ミリモルの) ジエチルエーテル (100ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (1.74g, 4.5, 8ミリモルの) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(2-フルオロビリジニ-4-イル)-3-オキソ-2-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸エチル (4.78g, 1.1, 5ミリモルの) ジエチルエーテル (30ml) 溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (100ml) を加え、酢酸エチル (200ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4: 1) で精製し、3-(2-フルオロビリジニ-4-イル)-3-ヒドロキシ-2-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸エチル (2RS, 3RS) 体 = 9: 1, 4.05g, 8.4%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.92-1.06 (3H, m), 2.70-3.10 (3H, m), 3.54 (1H, dd, J = 2.6 Hz), 3.90-4.04 (2H, m), 4.77 (1H × 1/10, dd, J = 8.8, 5.3 Hz), 5.13 (1H × 9/10, s), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.90-7.30 (7H, m), 8.16-8.24 (1H, m).

IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1728, 1615, 1588, 1572, 1487.

Anal. Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 54.42; H, 4.33; N, 3.34

Found: C, 54.37; H, 4.39; N, 3.35.

5) (2RS, 3RS)-3-(2-フルオロビリジニ-4-イル)-3-ヒドロキシ-2-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸エチル (3.8g, 9.06ミリモルの) (2R



S, 3RS) 体; (2RS, 3SR) 体=9:1) のメタノール (20 ml) 溶液に、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (9.1 ml, 18.2 ミリモル) を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応液を 1 規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチルヘキサンから再結晶させて、(4RS, 3RS)-3-(2-フルオロビロジン-4-イル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸 (2.14 g, 60%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.74-2.92 (1H, m), 2.98-3.16 (2H, m), 5.18 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.90-7.10 (4H, m), 7.16-7.30 (2H, m), 8.17 (1H, d, J = 5.2 Hz).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1717, 1615, 1588, 1570.

mp 134-135°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_4$ : C, 52.18; H, 3.61; N, 3.58

Found: C, 52.20; H, 3.51; N, 3.58.

6) (2RS, 3RS)-3-(2-フルオロビロジン-4-イル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)アロピオン酸 (2.0 g, 5.1 ミリモル) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に、ジフェルホルムアジド (1.21 ml, 5.6 ミリモル) とトリエチルアミン (1.07 ml, 7.67 ミリモル) を加え、2 時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で精製し、酢酸エチルヘキサンから再結晶させて、(4RS, 5SR)-5-(2-フルオロビロジン-4-イル)-4-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (1.36 g, 6.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.27 (1H, dd, J = 14.0, 10.2 Hz), 2.41 (1H, dd, J = 14.0, 4.4 Hz), 4.28-4.42 (1H, m), 5.49 (1H, s), 5.81 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.91 (1H, tt, J = 53.0, 2.6 Hz), 6.90-7.40 (6H, m), 8.30 (1H, d, J = 5.2 Hz).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1771, 1615, 1588, 1574, 1489.

mp 118-119°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_5$ : C, 52.99; H, 3.37; N, 7.21

Found: C, 52.70; H, 3.20; N, 7.20.

7) (4RS, 5SR)-5-(2-フルオロビロジン-

4-イル)-4-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (1.25 g, 3.22 ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に二炭酸ジ-*n*-ブチル (0.84 g, 3.86 ミリモル) およびジメチルアミノピリジン (39 mg, 0.32 ミリモル) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加えて酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、酢酸エチルヘキサンから再結晶させて (4RS, 5SR)-5-(2-フルオロビロジン-4-イル)-2-オキソ-4-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチル (1.41 g, 8.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.51 (9H, s), 2.60 (1H, dd, J = 14.2, 8.8 Hz), 2.95 (1H, dd, J = 14.2, 4.6 Hz), 4.82-4.98 (1H, m), 5.67 (1H, d, J = 7.0 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.54 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.73 (1H, s), 6.82 (1H, s), 6.94 (1H, d, J = 5.0 Hz), 6.98-7.20 (2H, m), 8.09 (1H, d, J = 5.2 Hz).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1821, 1726, 1615, 1588, 1574, 1489.

mp 141-146°C

mp 113-114°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_5$ : C, 54.10; H, 4.33; N, 5.74

Found: C, 54.10; H, 4.21; N, 5.72.

8) (4RS, 5SR)-5-(2-フルオロビロジン-4-イル)-2-オキソ-4-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチル (1.30 g, 2.66 ミリモル) のメタノール (7 ml) 溶液に 0.5 規定水酸化ナトリウムのメタノール溶液 (6.39 ml, 3.19 ミリモル) を加え室温で 10 分攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加えて酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチルヘキサンから再結晶させて表題化合物 (1.08 g, 8.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.37 (9H, s), 2.60-2.80 (2H, m), 3.82-4.10 (2H, m), 4.68 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.01 (1H, s), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.92-7.12 (4H, m), 7.18-7.32 (2H, m), 8.20 (1H, d, J = 5.0 Hz).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1752, 1694, 1615, 1570, 1512, 1489, 1449, 1412.

mp 143-144°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_5$ : C, 54.55; H, 5.01;

N, 6.06

Found: C, 54.32; H, 4.86; N, 6.07.

## 【0352】実施例220

N-(1-RS, 2-SR)-2-(2-フルオロビリジン-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチルエチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキシミド(1) 1, 1-ジメチルエチル(1-RS, 2-SR)-2-(2-フルオロビリジン-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチルエチルカルバメート(0.8g, 1.73ミリモル)にトリフルオロ酢酸(10ml)を加え、室温で10分攪拌した。反応液を減圧濃縮後、1N水酸化ナトリウム水溶液(10ml)を加え、酢酸エチル(20ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、残留物を酢酸エチルヘキサンから再結晶させて、(1-RS, 2-SR)-2-アミノ-1-(2-フルオロビリジン-4-イル)-3-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-1-プロパノール(0.59g, 93%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.40 (1H, dd, J = 13.6, 10.6 Hz), 2.63 (1H, dd, J = 13.6, 3.2 Hz), 3.32-3.48 (1H, m), 4.79 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.92 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.92-7.40 (6H, m), 8.24 (1H, d, J = 5.2 Hz).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1613, 1588, 1568, 1487, 1449, 1410.

mp 119-120°C

Anal. Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>F<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 53.04; H, 4.17; N, 7.73.

Found: C, 52.91; H, 4.08; N, 7.60.

2) (1-RS, 2-SR)-2-アミノ-1-(2-フルオロビリジン-4-イル)-3-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-1-プロパノール(3.00mg, 0.83ミリモル)のアセトニトリル(20ml)溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸(156mg, 0.83ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩(238mg, 1.24ミリモル)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(127mg, 0.83ミリモル)を加えて室温で overnight 攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチルヘキサンから再結晶させて、表題化合物(347mg, 79%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.90-2.08 (2H, m), 2.10-2.26 (2H, m), 2.62-2.72 (2H, m), 2.80-2.92 (2H, m), 4.40-

4.70 (2H, m), 5.11 (1H, d, J = 2.6 Hz), 5.89 (1H, t, J = 53.0, 3.0 Hz), 5.90-6.10 (2H, m), 6.24 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.92-7.38 (9H, m), 8.08 (1H, d, J = 5.2 Hz).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1636, 1615, 1588, 1570, 1516, 1449, 1412.

mp 159-160°C

Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>F<sub>8</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 0.2H<sub>2</sub>O: C, 62.73; H, 4.78; N, 5.23.

Found: C, 62.64; H, 4.80; N, 5.37.

## 【0353】実施例221

1, 1-ジメチルエチル(1-RS, 2-SR)-2-(6-フルオロビリジン-2-イル)-2-ヒドロキシ-1-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチルエチルカルバメート

1) 2-アミノ-6-メチルビリジン(75g, 693ミリモル)の42%テトラフルオロほう酸(291ml)溶液に亜硝酸ナトリウム(47.8g, 693ミリモル)の水(100ml)溶液を内温が10°Cを超えないようにドライアイス-アセトンで冷却しながら徐々に加えた。反応液を45°Cで30分攪拌後、8規定水酸化ナトリウム水溶液(100ml)を徐々に加え、ジエチルエーテル(300ml×2)で抽出した。抽出液を減圧濃縮後、残留物を蒸留して、2-フルオロ-6-メチルビリジン(27.9g)を得た。過マンガン酸カリウム(100g, 632ミリモル)の水(1.2L)溶液を80°Cまで加熱し、2-フルオロ-6-メチルビリジン(27.9g)を加え、4時間加熱還流した。反応液から不溶物をセライトでろ過し、ろ液を200mlになるまで濃縮し、6規定塩酸をpHが約3になるまで加えた。析出した結晶をろ取し、6-フルオロ-2-ビリジンカルボン酸(5.84g, 14%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.26 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.36 (1H, s), 8.00-8.30 (1H, m).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3100, 1730, 1620.

mp 248-250°C

Anal. Calcd for C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>FNO<sub>2</sub>: C, 51.07; H, 2.86; N, 9.93.

Found: C, 51.10; H, 2.81; N, 9.87.

2) 6-フルオロ-2-ビリジンカルボン酸(15.0g, 106.3ミリモル)のテトラヒドロフラン(200ml)溶液に1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール(19.0g, 116.9ミリモル)を加え、30分加熱還流した。反応液を冷却後、マロン酸モノエチルマグネシウム塩(16.8g, 58.3ミリモル)を加え、室温で30分攪拌した。反応液に1規定塩酸(200ml)を加え、酢酸エチル(200ml×2)で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で

精製し、3-(6-フルオロ-2-ピリジル)-3-オキソプロピオン酸エチル (20.16g, 90%) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.20-1.40 (3H, m), 4.13 (2H  $\times$  2/3, s), 4.14-4.34 (2H, m), 6.30 (1H  $\times$  1/3, s), 6.96-7.04 (1H  $\times$  1/3, m), 7.12-7.24 (1H  $\times$  2/3, m), 7.78-8.04 (2H, m), 12.32 (1H  $\times$  1/3, s).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1744, 1709, 1651, 1593, 1578, 1453.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FNO}_5$ : C, 56.87; H, 4.77  
Found: C, 56.74; H, 4.73

3) 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)トルエン (7.51g, 3.5.6ミリモルの四塩化炭素 (100ml) 溶液にN-ブモスクシニミド

(7.60g, 4.2.7ミリモルの) および2, 2'-アゾビス (イソプロピロニトリル) (290mg, 1.78ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。冷却後、反応液をろ過し、ろ液を濃縮して3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)- $\alpha$ -プロモトルエンを調製した。

3-(6-フルオロピロリジン-2-イル)-3-オキソプロピオン酸エチル (7.51g, 3.5.6ミリモルの) 1, 2-ジメトキシエタン (70ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%) 油性、1.42g, 3.5.6ミリモル) を氷冷下加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に先に調製した3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)- $\alpha$ -プロモトルエンの1, 2-ジメトキシエタン (100ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で1時間攪拌した。

反応液を水 (100ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (100ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン:ヘキサン=1:1) で精製し、3-(6-フルオロピロリジン-2-イル)-3-オキソ-2-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (7.74g, 5.2%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.13 (3H, t, J = 9.0 Hz), 3.20-3.44 (2H, m), 4.11 (2H, q, J = 9.0 Hz), 4.98 (1H, t, J = 7.4 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 7.00-7.32 (5H, m), 7.90-8.04 (2H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1732, 1705, 1593, 1453.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_6\text{NO}_5$ : C, 54.68; H, 3.86; N, 3.36

Found: C, 54.55; H, 3.92; N, 3.51.

4) 塩化亜鉛 (4.19g, 30.7ミリモル) のジエチルエーテル (100ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (2.33g, 61.4ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(6-フルオロピロリジン-2-イル)-3-オキソ-2-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (6.41g, 1.5.4ミリモル) のジエチルエーテル (50ml) 溶液を

加えてクエンチし、更に水 (100ml) を加え、酢酸エチル (200ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し、3-(6-フルオロピロリジン-2-イル)-3-ヒドロキシ-2-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル ((2RS, 3RS) 体: (2RS, 3SR) 体=6:1, 5.70g, 8.8%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.96-1.00 (3H, m), 2.87 (1H, dd, J = 5.0 Hz), 2.96-3.14 (1H, m), 3.20-3.40 (1H, m), 3.76 (1H, d, J = 5.6 Hz), 3.90-4.04 (2H, m), 4.76 (1H  $\times$  1/7, dd, J = 9.6, 4.4 Hz), 5.00-5.08 (1H  $\times$  6/7, m), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 6.90-7.36 (5H, m), 7.70-7.86 (1H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1728, 1607, 1578, 1454.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{NO}_5$ : C, 54.42; H, 4.33; N, 3.34

Found: C, 54.34; H, 4.37; N, 3.29.

5) (2RS, 3RS)-3-(6-フルオロピロリジン-2-イル)-3-ヒドロキシ-2-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (5.5g, 1.3.1ミリモル, (2RS, 3RS) 体: (2RS, 3SR) 体=6:1) のメタノール (25ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (13.1ml, 2.6.2ミリモル) を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチル (200ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(2RS, 3RS)-3-(6-フルオロピロリジン-2-イル)-3-ヒドロキシ-2-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸 (3.82g, 7.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.85 (1H, dd, J = 14.0, 5.2 Hz), 3.08 (1H, dd, J = 14.0, 9.0 Hz), 3.26-3.38 (1H, m), 5.12 (1H, d, J = 4.4 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.81 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 6.90-7.04 (3H, m), 7.18 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 7.2, 2.2 Hz), 7.70-7.82 (1H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1713, 1609, 1580, 1489, 1456.

mp 103-104°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{NO}_5$ : C, 52.18; H, 3.61; N, 3.58

Found: C, 52.16; H, 3.57; N, 3.57.

6) (2RS, 3RS)-3-(6-フルオロピリジン-2-イル)-3-ヒドロキシ-2-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸 (3.6g, 9.20ミリモル)のテトラヒドロフラン (90ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (2.18ml, 10.1ミリモル) とトリエチルアミン (1.93ml, 13.8ミリモル) を加え、2時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200ml) を加えて酢酸エチル (100ml) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (4RS, 5RS)-5-(6-フルオロピリジン-2-イル)-4-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2.34g, 6.5%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.14 (1H, dd, J = 13.6, 9.0 Hz), 2.58 (1H, dd, J = 13.6, 3.2 Hz), 4.36-4.50 (1H, m), 5.13 (1H, s), 5.78 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.91 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.90-7.20 (4H, m), 7.26-7.42 (1H, m), 7.52 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.86-8.00 (1H, m).

IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1767, 1607, 1584, 1489, 1458, 1447.

mp 118-119°C

Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: C, 52.59; H, 3.37; N, 7.21

Found: C, 52.60; H, 3.31; N, 7.35.

7) (4RS, 5RS)-5-(6-フルオロピリジン-2-イル)-4-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2.2g, 5.67ミリモル) のアセトニトリル (20ml) 溶液に二炭酸ジメチル-ブチル (1.48g, 6.80ミリモル) およびジメチルアミノピリジン (70mg, 0.57ミリモル) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水 (50ml) を加えて酢酸エチル (50ml) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (4RS, 5RS)-5-(6-フルオロピリジン-2-イル)-2-オキソ-4-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチル (2.59g, 9.4%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.45 (9H, s), 2.65 (1H, dd, J =

14.2, 7.4 Hz), 2.84 (1H, dd, J = 14.2, 5.8 Hz), 4.97-5.08 (1H, m), 5.61 (1H, d, J = 6.4 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.53 (1H, s), 6.75 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.2 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.10-7.22 (1H, m), 7.43 (1H, dd, J = 7.4, 2.6 Hz), 7.80-7.94 (1H, m). IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1823, 1728, 1607, 1584, 1460, 1447.

mp 96-97°C

Anal. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>13</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: C, 54.10; H, 4.33; N, 5.74

Found: C, 54.14; H, 4.25; N, 5.78.

8) (4RS, 5RS)-5-(6-フルオロピリジン-2-イル)-2-オキソ-4-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチル (2.40g, 4.91ミリモル) のメタノール (12ml) に 0.5N 水酸化ナトリウムのメタノール溶液 (11.8ml, 5.90ミリモル) を加え室温で10分攪拌した。反応液に水 (50ml) を加えて酢酸エチル (50ml) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (1.92g, 8.4%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.37 (9H, s), 2.65 (1H, dd, J = 13.6, 5.0 Hz), 2.85 (1H, dd, J = 13.6, 9.0 Hz), 4.08-4.30 (1H, m), 4.45 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.88-5.02 (2H, m), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 8.0, 2.2 Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.10-7.32 (2H, m), 7.70-7.86 (1H, m).

IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1682, 1607, 1576, 1532, 1487, 1454.

mp 140-141°C

Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 54.55; H, 5.01; N, 6.06

Found: C, 54.27; H, 4.71; N, 6.12.

【0354】実施例 2.22

N-((1RS, 2RS)-2-(6-フルオロピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシ-1-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキシミド 1) 1, 1-ジメチルエチル (1RS, 2RS)-2-(6-フルオロピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシ-1-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)エチルカルバメート (1.6g, 3.46ミリモル) にトリフルオロ酢酸 (20ml) を加え、室温で10分攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (10ml) を加え、酢酸エチル (20ml) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、

(1RS, 2RS)-2-アミノ-1-(6-フルオロピリジン-2-イル)-3-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-1-プロパノール (1.3 g, 1.00%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.47 (1H, dd, J = 13.8, 10.0 Hz), 2.73 (1H, dd, J = 13.8, 3.4 Hz), 3.40-3.54 (1H, m), 4.70 (1H, d, J = 4.4 Hz), 5.90 (1H, t, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 6.9-7.18 (3H, s), 7.20-7.40 (2H, m), 7.78-7.92 (1H, m).

IR<sub>max</sub><sup>Br</sup>cm<sup>-1</sup>: 1755, 1607, 1578, 1489, 1454.

Anal. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 53.04; H, 4.17; N, 7.73.

Found: C, 53.19; H, 4.40; N, 7.51.

2) (1RS, 2S)-2-アミノ-1-(6-フルオロピリジン-2-イル)-3-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-1-プロパノール (3.00 mg, 0.833ミリモル)のアセトニトリル (20 ml) 溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (156 mg, 0.833ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (238 mg, 1.24ミリモル) および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (127 mg, 0.833ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (293 mg, 6.6%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.92-2.10 (2H, m), 2.12-2.26 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.81 (1H, dd, J = 14.6, 5.2 Hz), 3.03 (1H, dd, J = 14.6, 9.8 Hz), 4.66-4.8 (2H, m), 4.84 (1H, d, J = 5.8 Hz), 5.02-5.10 (1H, m), 5.89 (1H, t, J = 53.0, 3.0 Hz), 5.90-6.02 (1H, m), 6.18-6.32 (2H, m), 6.86 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.00-7.30 (7H, m), 7.42 (1H, dd, J = 7.4, 2.2 Hz), 7.76-7.90 (1H, m).

IR<sub>max</sub><sup>Br</sup>cm<sup>-1</sup>: 1642, 1607, 1578, 1516, 1454.

mp 151-152°C

Anal. Calcd for C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 0.2H<sub>2</sub>O: C, 62.73; H, 4.78; N, 5.23.

Found: C, 62.75; H, 4.75; N, 5.31.

【0355】実施例223

1. 1-ジメチルエチル (1RS, 2SR)-2-(6-フルオロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-1-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)エチルカルバメート

1) 2-アミノ-5-メチルピリジン (75 g, 6.93ミリモル)の4.2%テトラフルオロほう酸 (291 ml

1) 溶液に亜硝酸ナトリウム (47.8 g, 6.93ミリモル)の水 (100 ml) 溶液を内温が10°Cを超えないようにドライアイス-アセトンで冷却しながら徐々に加えた。反応液を45°Cで30分攪拌後、8規定水酸化ナトリウム水溶液 (100 ml) を徐々に加え、ジエチルエーテル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を減圧下濃縮後、残留物を蒸留して、2-フルオロ-5-メチルピリジン (30.4 g)を得た。過マンガン酸カリウム (100 g, 6.32ミリモル)の水 (1.2 L) 溶液を80°Cまで加熱し、2-フルオロ-5-メチルピリジン (30.4 g, 2.74ミリモル)を加え、4.5時間加熱還流した。反応液から不溶物をセライトでろ過し、ろ液を200 ml になるまで濃縮し、6規定塩酸をpHが約3になるまで加えた。析出した結晶をろ取り、6-フルオロ-3-ピリジンカルボン酸 (10.58 g, 11%)を得た。

mp 151-152°C

IR<sub>max</sub><sup>Br</sup>cm<sup>-1</sup>: 3100, 1730, 1620.

Anal. Calcd for C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 51.07; H, 2.86; N, 9.93.

Found: C, 50.78; H, 2.72; N, 9.87.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.07 (1H, dd, J = 8.8, 2.8 Hz), 8.40-8.52 (1H, m), 8.90-9.04 (1H, m).

2) 6-フルオロ-3-ピリジンカルボン酸 (9.5 g, 6.7.3ミリモル)のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に1, 1'-カルボニルビス-1-ヒミダゾール (12.0 g, 7.4.1ミリモル)を加え、80°Cで10分攪拌した。反応液を室温まで冷却後マロン酸モノエチルマグネシウム塩 (10.6 g, 37.0ミリモル)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (100 ml) および水 (100 ml)を加え、更に水層のpHが酸性になるまで濃縮液を加えた。反応液を酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、3-(6-フルオロピリジン-3-イル)-3-オキシプロピオン酸エチル (9.74 g, 6.8%)を褐色油状物として得た。

IR<sub>max</sub><sup>Br</sup>cm<sup>-1</sup>: 1738, 1694, 1634, 1593, 1485.

Anal. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>5</sub>: C, 56.87; H, 4.77; N, 6.63.

Found: C, 56.79; H, 4.78; N, 6.84.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.27 (3H×5/7, t, J = 7.0 Hz), 1.35 (3H×2/7, t, J = 7.4 Hz), 3.99 (2H×5/7, s), 4.16-4.36 (2H, m), 5.65 (1H×2/7, s), 6.96-7.10 (1H, m), 8.16 (1H×2/7, td, J = 9.0, 3.8 Hz), 8.39 (1H×5/7, td, J = 9.0, 3.8 Hz), 8.64 (1H×2/7, d, J = 3.8 Hz), 8.81 (1H×5/7, d, J = 3.8 Hz).

3) 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)トルエン (15 g, 7.2.1ミリモル)のクロロホルム

(200ml) 溶液にN-ブロモスクシンイミド (4.11g, 7.9.3ミリモル) および2,2'-アゾビス(イソプロピロニトリル) (590mg, 3.60ミリモル) を加え、30分加熱還流した。反応液を冷却後、水(100ml)を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を水(100ml)、飽和食塩水(100ml)で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)- $\alpha$ -プロモトルエン(19.4g, 純度5.6%, 5.3%)を得た。本化合物は更に精製することなく次の反応に用いた。

4) 3-(6-フルオロピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸エチル(3.83g, 18.1ミリモル)の1,2-ジメトキシエタン(30ml)溶液に水素化ナトリウム(60%油性, 7.25mg, 18.1ミリモル)を氷冷下に加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)- $\alpha$ -プロモトルエン(9.30g, 純度5.6%, 18.1ミリモル)の1,2-ジメトキシエタン(10ml)溶液を滴下し、反応液を室温で2時間攪拌した。反応液を水(100ml)の中に注ぎ、酢酸エチル(100ml $\times$ 2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル=5:1)で精製し、3-(6-フルオロピリジン-3-イル)-3-オキソ-2-(3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(6.67g, 8.8%)を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  cm $^{-1}$ : 1738, 1694, 1590, 1487.

Anal. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: C, 54.68; H, 3.86; N, 3.36

Found: C, 54.56; H, 4.13; N, 3.51.

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.14 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.36 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.54 (1H, d, J = 7.4 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 2.8 Hz), 6.98-7.20 (4H, m), 7.20-7.36 (1H, m), 8.35 (1H, td, J = 8.4, 2.4 Hz), 8.82 (1H, d, J = 2.4 Hz).

5) 塩化亜鉛(4.25g, 31.2ミリモル)のジエチルエーテル(100ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(2.36g, 6.23ミリモル)を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(6-フルオロピリジン-3-イル)-3-オキソ-2-(3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(6.50g, 1.56ミリモル)のジエチルエーテル(50ml)溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加えてクエンチし、更に水(100ml)を加え、

酢酸エチル(200ml $\times$ 2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1-1:1)で精製し、(2RS, 3RS)-3-(6-フルオロピリジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-2-(3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(1RS, 2SR)体:(1RS, 2RS)体=10:1, 5.15g, 7.9%)を無色油状物として得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  cm $^{-1}$ : 1728, 1601, 1487.

Anal. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>·0.1H<sub>2</sub>O: C, 54.19; H, 4.35; N, 3.33

Found: C, 54.10; H, 4.20; N, 3.39.

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.95 (3H $\times$ 10/11, t, J = 7.0 Hz), 1.02 (3H $\times$ 1/11, t, J = 7.4 Hz), 2.80-3.16 (3H, m), 3.23 (1H, d, J = 3.0 Hz), 3.84-4.00 (2H, m), 4.80-4.90 (1H $\times$ 1/11, m), 5.09 (1H $\times$ 10/11, s), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.90-7.12 (4H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.86 (1H, td, J = 8.2, 2.6 Hz), 8.16-8.24 (1H, m).

6) (2RS, 3RS)-3-(6-フルオロピリジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-2-(3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル(5.0g, 1.19ミリモル, (2RS, 3SR)体:(2RS, 3RS)体=10:1)のメタノール(20ml)溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(11.9ml, 23.8ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル(200ml $\times$ 2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、(2RS, 3RS)-3-(6-フルオロピリジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-2-(3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸(3.75g, (2RS, 3SR)体:(2RS, 3RS)体=10:1, 8.0%)をアマルファスとして得た。

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  cm $^{-1}$ : 1715, 1607, 1593, 1487.

Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: C, 52.18; H, 3.61; N, 3.58

Found: C, 52.13; H, 3.43; N, 3.57.

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.80-3.12 (3H, m), 4.85 (1H $\times$ 1/11, d, J = 5.2 Hz), 5.10 (1H $\times$ 10/11, s), 6.88-7.12 (4H, m), 7.22 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.87 (1H, td, J = 7.6, 2.2 Hz), 8.14 (1H, s).

7) (2RS, 3RS)-3-(6-フルオロピリジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-2-(3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸(3.6g, 9.20ミリモル, (2RS, 3S

R) 体: (2RS, 3SR) 体=10:1) のテトラヒドロフラン (90 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (2.18 ml, 10.1 ミリモル) とトリエチルアミン (1.93 ml, 13.8 ミリモル) を加え、30 分加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) で精製し、(4RS, 5SR)-5-(6-フルオロピリジン-3-イル)-4-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3.31 g, (4RS, 5SR) 体: (4RS, 5SR) 体=10:1, 93%) をアモルファスとして得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup>: 1767, 1603, 1489.

Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>F<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C, 52.59; H, 3.37; N, 7.21

Found: C, 52.46; H, 3.55; N, 7.03.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.34 (1H, d, J = 4.0 Hz), 2.38 (1H, s), 4.04-4.20 (1H×1/11, m), 4.28-4.42 (1H×1/0/11, m), 5.25 (1H×1/11, s), 5.29 (1H×10/11, s), 5.84 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.91 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.86-7.18 (4H, m), 7.22-7.40 (1H, m), 7.60-7.78 (1H×1/11, m), 7.85 (1H×10/11, td, J = 8.2, 2.6 Hz), 8.02 (1H×1/11, s), 8.22 (1H×10/11, s).

S) (4RS, 5SR)-5-(6-フルオロピリジン-3-イル)-4-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3.10 g, 7.98 ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に二炭酸ジメチル (2.09 g, 9.58 ミリモル) およびジメチルアミノピリジン (97 mg, 0.80 ミリモル) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加えて酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=4:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (4RS, 5SR)-5-(6-フルオロピリジン-3-イル)-2-オキソ-4-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチル (2.55 g, 65%) を得た。

mp 138-139°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup>: 1821, 1725, 1603.

Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C, 54.10; H, 4.33; N, 5.74

Found: C, 54.14; H, 4.41; N, 5.77.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.54 (9H, s), 2.06 (1H, dd, J = 14.2, 9.6 Hz), 3.04 (1H, dd, J = 14.2, 4.0 Hz), 4.82-4.96 (1H, m), 5.72 (1H, d, J = 6.8 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.52-6.62 (2H, m), 6.81 (1H, dd, J = 8.4, 2.8 Hz), 6.94-7.04 (1H, m), 7.04-7.20 (1H, m), 7.53 (1H, td, J = 8.0, 2.6 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.0 Hz).

9) (4RS, 5SR)-5-(6-フルオロピリジン-3-イル)-2-オキソ-4-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 1, 1-ジメチルエチル (2.40 g, 4.91 ミリモル) のメタノール (12 ml) に 0.5 N 水酸化ナトリウム溶液 (11.8 ml, 5.90 ミリモル) を加え室温で 10 分攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加えて酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて表題化合物 (1.98 g, 87%) を得た。

mp 128-129°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup>: 1694, 1601, 1487.

Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C, 54.55; H, 5.01; N, 6.06

Found: C, 54.49; H, 5.01; N, 6.23.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.34 (9H, s), 2.62-2.90 (2H, m), 3.92 (1H, brs), 3.98-4.16 (1H, m), 4.62 (1H, d, J = 7.4 Hz), 4.94 (1H, s), 5.90 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.90-7.12 (4H, m), 7.22-7.32 (1H, m), 7.80-7.92 (1H, m), 8.21 (1H, s).

[0356] 実施例 224

N-((1RS, 2SR)-2-(6-フルオロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-1-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)エチル)-4-フルオロ-1-ナフタレンカルボキサミド 1) 1, 1-ジメチルエチル (1RS, 2SR)-2-(6-フルオロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-1-((3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)エチルカルバメート (1.0 g, 2.16 ミリモル) にトリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え、室温で 10 分攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、酢酸エチル (20 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(6-フルオロピリジン-3-イル)-3-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-1-アロパノール (750 mg, 96%) を得た。

mp 103-104°C

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1597, 1485, 1449, 1399.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3$ : C, 53.04; H, 4.17; N, 7.73

Found: C, 52.97; H, 4.17; N, 7.84.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.38 (1H, dd,  $J = 13.4, 10.4$  Hz), 2.74 (1H, dd,  $J = 13.4, 3.0$  Hz), 3.28-3.40 (1H, m), 4.76 (1H, d,  $J = 4.4$  Hz), 5.90 (1H, tt,  $J = 53.0, 3.0$  Hz), 6.90-7.12 (4H, m), 7.22-7.40 (1H, m), 7.88 (1H, td,  $J = 8.2, 2.6$  Hz), 8.23 (1H, s).

2) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(6-フルオロビリン-3-イル)-3-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-1-プロパノール (191 mg, 0.53ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (100 mg, 0.53ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (151 mg, 0.79ミリモル) および1-ヒドロキシ-1-H-ベンゾトリアゾール (81 mg, 0.53ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (130 mg, 4.8%) を得た。

mp 148-149°C

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1640, 1626, 1601, 1514, 1485.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3$ : C, 60.68; H, 3.77; N, 5.24

Found: C, 60.87; H, 3.87; N, 5.11.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.84 (1H, dd,  $J = 14.2, 10.6$  Hz), 3.09 (1H, dd,  $J = 14.2, 4.0$  Hz), 4.02 (1H, br s), 4.64-4.82 (1H, m), 5.15 (1H, d,  $J = 4.0$  Hz), 5.89 (1H, tt,  $J = 53.0, 3.0$  Hz), 5.97 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.90-7.70 (9H, m), 7.78-7.90 (1H, m), 7.97 (1H, td,  $J = 8.0, 2.2$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz), 8.26 (1H, s).

#### [0357] 実施例225

N-(1RS, 2SR)-2-(6-フルオロビリン-3-イル)-2-ヒドロキシ-1-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(6-フルオロビリン-3-イル)-3-(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-1-プロパノール (193 mg, 0.53ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (100 mg, 0.53ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カ

ルボジイミド・塩酸塩 (153 mg, 0.80ミリモル) および1-ヒドロキシ-1-H-ベンゾトリアゾール (81 mg, 0.53ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物 (232 mg, 8.2%) を得た。

mp 140-142°C

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1636, 1597, 1487.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.90-2.10 (2H, m), 2.10-2.28 (2H, m), 2.58-2.72 (2H, m), 2.79 (1H, dd,  $J = 14.4, 10.8$  Hz), 3.03 (1H, dd,  $J = 14.4, 4.0$  Hz), 4.26 (1H, brs), 4.58-4.74 (1H, m), 5.07 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz), 5.80 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 5.89 (1H, tt,  $J = 53.0, 3.0$  Hz), 5.90-6.00 (1H, m), 6.10-6.24 (1H, m), 6.90-7.22 (7H, m), 7.22-7.40 (1H, m), 7.94 (1H, td,  $J = 8.0, 2.2$  Hz), 8.23 (1H, s).

#### [0358] 実施例226

N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミドの光学分割

ラセミ体を光学活性カラム (キラルセルOD, 50 mm  $\times$  500 mm) を用いた高速液体クロマトグラフィーにより光学分割 (移動相: ヘキサン/エタノール = 9/1) した後、エタノールより再結晶して、各光学異性体を得た。

(1R, 2S) 体

mp 239-240°C;  $[\alpha]_D^{20} +37.3^\circ$  ( $c = 0.507$ , MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ , 200 MHz)  $\delta$ : 2.85 (1H, dd,  $J = 1.8$  Hz, 14.0 Hz), 3.08 (1H, dd,  $J = 3.6$  Hz, 13.8 Hz), 4.72-4.87 (1H, m), 5.02 (1H, d,  $J = 4.6$  Hz), 6.79 (1H, br d,  $J = 8.8$  Hz), 7.10 (2H, t,  $J = 8.6$  Hz), 7.21 (1H, d,  $J = 7.0$  Hz), 7.30-7.57 (10H, m), 7.77-7.88 (2H, m); IR (KBr) 3268, 1638, 1534, 1514, 1325, 1229, 1163, 1123, 1069, 831  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00. Found: C, 69.30; H, 4.27; N, 2.76.

(1S, 2R) 体

mp 238-239°C;  $[\alpha]_D^{20} -37.9^\circ$  ( $c = 0.508$ , MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ , 200 MHz)  $\delta$ : 2.85 (1H, dd,  $J = 1.4$  Hz, 14.2 Hz), 3.09 (1H, dd,  $J = 3.9$  Hz, 13.7 Hz), 4.72-4.86 (1H, m), 5.01 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 6.90 (1H, br d,  $J = 9.6$  Hz), 7.11 (2H, t,  $J = 8.8$  Hz), 7.20 (1H, dd,  $J = 1.2$  Hz, 7.0 Hz), 7.29-7.57 (10H, m), 7.79-7.88 (2H, m); IR (KBr) 3279, 1638, 1534, 1514, 1325, 1229, 1163, 1123, 1069, 833  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 69.37; H, 4.53; N, 3.00.



3.00. Found: C, 69.28; H, 4.50; N, 2.98.

#### 【0359】実施例227

4-フルオロ-N-[(1R,S,2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミドの光学分割

ラセミ体を光学活性カラム(キラルセルOD、50mM × 500mL)を用いた高速液体クロマトグラフィーにより光学分割(移動層:ヘキサン/エタノール=9/5)した後、エタノール-ジソプロピルエーテルより再結晶して、各光学異性体を得た。

(1R,2S)体

mp 251-252°C;  $[\alpha]_D^{20} +33.4^\circ$  ( $c = 0.499$ , MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ -DMSO- $d_6$ , 200MHz)  $\delta$  2.92 (1H, dd,  $J = 11.0$  Hz, 13.8 Hz), 3.19 (1H, dd,  $J = 3.3$  Hz, 14.3 Hz), 4.62-4.76 (1H, m), 4.89 (1H, t,  $J = 5.2$  Hz), 5.49 (1H, d,  $J = 4.4$  Hz), 7.01-7.18 (4H, m), 7.32-7.42 (4H, m), 7.48-7.60 (5H, m), 7.91 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 8.03 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz); IR (KBr) 3275, 1642, 1626, 1539, 1514, 1327, 1229, 1167, 1125, 1069, 835  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{NO}_2$ : C, 66.80; H, 4.15; N, 2.89. Found: C, 66.55; H, 4.16; N, 2.76.

(1S,2R)体

mp 252-253°C;  $[\alpha]_D^{20} -33.9^\circ$  ( $c = 0.504$ , MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ -DMSO- $d_6$ , 200MHz)  $\delta$  2.93 (1H, dd,  $J = 11.0$  Hz, 14.0 Hz), 3.15 (1H, dd,  $J = 3.2$  Hz, 14.0 Hz), 4.66-4.79 (1H, m), 4.93 (1H, t,  $J = 4.8$  Hz), 5.42 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz), 7.01-7.21 (4H, m), 7.34-7.60 (9H, m), 7.78 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 8.04 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz); IR (KBr) 3275, 1642, 1626, 1539, 1514, 1327, 1227, 1167, 1125, 1069, 835  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{NO}_2$ : C, 66.80; H, 4.15; N, 2.89. Found: C, 66.69; H, 4.09; N, 2.82.

#### 【0360】実施例228

4-フルオロ-N-[(1R,S,2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミドの光学分割

ラセミ体を光学活性カラム(キラルセルOD、50mM × 500mL)を用いた高速液体クロマトグラフィーにより光学分割(移動層:ヘキサン/エタノール=9/5)した後、酢酸エチル-ジソプロピルエーテル-ヘキサンより再結晶して、各光学異性体を得た。

(1R,2S)体

mp 213-214°C;  $[\alpha]_D^{20} +20.6^\circ$  ( $c = 0.506$ , MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ -DMSO- $d_6$ , 200MHz)  $\delta$  2.82-3.03 (2H, m), 4.70-4.84 (2H, m), 5.07 (1H, t,  $J = 3.3$  Hz), 5.90 (1H, tt,  $J = 2.8$  Hz, 53.0 Hz), 6.92 (1H, d,  $J = 9.4$  Hz), 6.98-7.33 (5H, m), 7.42-7.57 (4H, m), 7.7

9 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.07 (1H, d,  $J = 7.4$  Hz); IR (KBr) 3270, 1642, 1624, 1601, 1537, 1512, 1235, 1198, 1127, 835, 760  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{F}_6\text{NO}_2$ : C, 63.04; H, 3.97; N, 2.63. Found: C, 62.87; H, 3.84; N, 2.64.

(1S,2R)体

mp 213-214°C;  $[\alpha]_D^{20} -20.6^\circ$  ( $c = 0.520$ , MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ -DMSO- $d_6$ , 200MHz)  $\delta$  2.82-3.03 (2H, m), 4.70-4.85 (2H, m), 5.07 (1H, t,  $J = 3.7$  Hz), 5.90 (1H, tt,  $J = 2.9$  Hz, 53.0 Hz), 6.92 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.98-7.33 (5H, m), 7.40-7.58 (4H, m), 7.80 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.07 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz); IR (KBr) 3272, 1642, 1624, 1601, 1537, 1512, 1235, 1198, 1127, 835, 760  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{F}_6\text{NO}_2$ : C, 63.04; H, 3.97; N, 2.63. Found: C, 62.97; H, 3.87; N, 2.57.

#### 【0361】実施例229

N-[(1R,S,2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミドの光学分割

ラセミ体を光学活性カラム(キラルセルOD、50mM × 500mL)を用いた高速液体クロマトグラフィーにより光学分割(移動層:ヘキサン/エタノール=9/5)した後、酢酸エチル-ジソプロピルエーテル-ヘキサンより再結晶して、各光学異性体を得た。

(1R,2S)体

mp 199-200°C;  $[\alpha]_D^{20} +20.3^\circ$  ( $c = 0.536$ , MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  1.93-2.06 (2H, m), 2.15-2.24 (2H, m), 2.67 (2H, t,  $J = 5.7$  Hz), 2.79 (1H, dd,  $J = 10.8$  Hz, 14.4 Hz), 3.00 (1H, dd,  $J = 3.7$  Hz, 14.5 Hz), 3.59 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz), 4.60-4.74 (1H, m), 5.04 (1H, t,  $J = 3.7$  Hz), 5.72 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.89 (1H, tt,  $J = 2.8$  Hz, 53.0 Hz), 5.91 (1H, td,  $J = 5.3$  Hz, 11.6 Hz), 6.21 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz), 6.95-7.17 (5H, m), 7.31 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.44 (2H, dd,  $J = 5.3$  Hz, 8.7 Hz); IR (KBr) 3264, 1640, 1512, 1227, 1198, 1128  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{NO}_2$ : C, 65.53; H, 4.93; N, 2.64. Found: C, 65.52; H, 4.85; N, 2.63.

(1S,2R)体

mp 200-201°C;  $[\alpha]_D^{20} -20.8^\circ$  ( $c = 0.544$ , MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$  1.93-2.06 (2H, m), 2.15-2.24 (2H, m), 2.67 (2H, t,  $J = 5.8$  Hz), 2.79 (1H, dd,  $J = 10.6$  Hz, 14.6 Hz), 3.00 (1H, dd,  $J = 4.3$  Hz, 14.7 Hz), 3.59 (1H, d,  $J = 3.8$  Hz), 4.60-4.74 (1H, m), 5.04 (1H, t,  $J = 3.7$  Hz), 5.72 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.89 (1H, tt,  $J = 3.0$  Hz, 53.1 Hz), 5.91 (1H, td,  $J = 5.3$  Hz, 12.0 Hz), 6.21 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz)

z), 6.95-7.17 (8H, m), 7.31 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.44 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3264, 1637, 1512, 1227, 1198, 1130  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{F}_9\text{N}_3\text{O}_3$ : C, 65.53; H, 4.93; N, 2.64. Found: C, 65.56; H, 4.87; N, 2.64.

# 【0306】実施例230

N-(1-RS, 2-SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-((5-メチル-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)エチル)-4-フルオロ-1-ナフタレンカルボキサミド (1) 3, 5-ジメチル-1-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロプロピルオキシ)ベンゼン (8.22 g, 32.8 ミリモル) の四塩化炭素 (100 ml) 溶液に N-プロモスクシニミド (6.42 g, 36.1 ミリモル) および 2, 2'-アゾビス (イソプロピロニトリル) (270 mg, 1.64 ミリモル) を加え、終夜加熱還流した。不溶物をセライトを用いてろ過し、ろ液を濃縮し、プロモ体を調整した。3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (6.20 g, 29.5 ミリモル) の 1, 2-ジメチルエタン (60 ml) 溶液に水酸化ナトリウム (60% 溶液, 1.18 g, 29.5 ミリモル) を水冷下加え、室温で 30 分攪拌した。反応液の中に先に合成したプロモ体の 1, 2-ジメチルエタン (20 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で 1 時間攪拌した。反応液を水 (200 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (200 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン:ヘキサン = 1:1-酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル:ヘキサンから再結晶させて、3-(4-フルオロフェニル)-2-((5-メチル-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-3-オキソプロピオン酸エチル (6.68 g, 5.3%) を得た。

mp 56-57°C

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1738, 1688, 1599, 1508.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{F}_9\text{O}_4$ : C, 58.12; H, 4.50

Found: C, 57.94; H, 4.27.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.13 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.30 (3H, s), 3.28 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.12 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.54 (1H, t, J = 7.4 Hz), 5.87 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.87 (2H, s), 6.94 (1H, s), 7.12 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.92-8.06 (2H, m).

2) 塩化亜鉛 (4.12 g, 30.2 ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液に水酸化ナトリウム (2.29 g, 60.4 ミリモル) を加えて室温で 30 分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に 3-(4-フルオロフェニル)-2-((5-メチル-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-3-オキソプロピオン酸エチル (6.50 g, 15.1

ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で 30 分攪拌した。水冷下、反応液に 1 規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (300 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 4:1) で精製し、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((5-メチル-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (6.56 g, 100%) を無色油状物として得た。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1715, 1605, 1512.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_9\text{O}_4 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ : C, 57.62; H, 4.97

Found: C, 57.54; H, 4.85.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.29 (3H, s), 2.92-3.02 (4H, m), 3.89 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.00 (1H, s), 5.86 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.72-6.86 (3H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

3) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((5-メチル-3-(1, 1, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸エチル (6.30 g, 14.6 ミリモル) のメタノール (50 ml) 溶液に、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (14.6 ml, 29.2 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を 1 規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (100 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジエチルエーテル:ヘキサンより再結晶させて、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((5-メチル-3-(1, 1, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸 (6.0 g, 100%) を得た。

mp 82-83°C

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1713, 1607, 1512.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{O}_4$ : C, 56.19; H, 4.26

Found: C, 56.05; H, 4.13.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.27 (3H, s), 2.80-3.08 (3H, m), 5.06 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.86 (1H, tt, J = 53.0, 2.8 Hz), 6.76 (2H, d, J = 6.6 Hz), 6.84 (1H, s), 6.98-7.12 (2H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

4) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((5-メチル-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸 (5.8 g, 14.3 ミリモル) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、ジフェニルホスリルアジド (3.4 ml, 15.8 ミリモル) とトリエ

ナルアミン (3.0 ml, 2.1.5 ミリモル) を加え、30 分加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶させて、(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((5-メチル-3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (4.1 g, 71%) を得た。

mp 107-108°C

IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1761, 1611, 1597, 1514.

Anal. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>F<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 56.86; H, 4.02; N, 3.49

Found: C, 56.64; H, 4.01; N, 3.58.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.16-2.40 (2H, m), 2.32 (3H, s), 4.18-4.32 (1H, m), 5.12 (1H, brs), 5.79 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.89 (1H, t, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.70 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.91 (1H, s), 7.04-7.20 (2H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

5) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-((5-メチル-3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (3.0 g, 7.48 ミリモル) のエタノール (30 ml) 溶液に 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (4.7 ml, 37.4 ミリモル) を加え、3 時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(5-メチル-3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-1-プロパノール (2.34 g, 83%) を得た。

mp 96-98°C

IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1617, 1595, 1508, 1458.

Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 57.60; H, 4.83; N, 3.73

Found: C, 57.59; H, 4.79; N, 3.73.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.20-2.50 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.76 (1H, dd, J = 13.4, 3.2 Hz), 3.20-3.32 (1H, m), 4.65 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.88 (1H, t, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.80 (1H, s), 6.82-6.90 (2H, m), 7.00-7.12 (2H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(5-メチル-3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-1-プロパノール (1.97 mg, 0.53 ミリモル) のアセトニトリル

(20 ml) 溶液に 4-フルオロナフタレンカルボン酸 (100 mg, 0.53 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジミド・塩酸塩 (151 mg, 0.79 ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (81 mg, 0.53 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表糖化合物 (234 mg, 81%) を得た。

mp 189-190°C

IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1642, 1626, 1601, 1512.

Anal. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>F<sub>8</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · 0.1H<sub>2</sub>O: C, 63.41; H, 4.25; N, 2.55

Found: C, 63.22; H, 4.24; N, 2.77.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.29 (3H, s), 2.77 (1H, dd, J = 14.0, 11.0 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 14.0, 4.0 Hz), 4.62-4.82 (1H, m), 5.07 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.87 (1H, t, J = 53.0, 3.0 Hz), 5.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.80-7.20 (7H, m), 7.38-7.60 (4H, m), 7.80 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.08 (1H, d, J = 7.6 Hz).

【0363】実施例 231

N-((1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(5-メチル-3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)エチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(2-フルオロフェニル)-3-(5-メチル-3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-1-プロパノール (200 mg, 0.53 ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に 6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (100 mg, 0.53 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジミド・塩酸塩 (153 mg, 0.80 ミリモル) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (81 mg, 0.53 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表糖化合物 (228 mg, 78%) を得た。

mp 175-176°C

IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1636, 1510, 1449.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.90-2.10 (2H, m), 2.10-2.28 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.60-2.82 (3H, m), 3.87 (1H, brs), 4.56-4.72 (1H, m), 5.01 (1H, d, J = 3.8 Hz).

5.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.87 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 5.90-6.00 (1H, m), 6.22 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.82 (1H, s), 6.84-7.20 (7H, m), 7.36-7.50 (2 H, m).

# 【0364】実施例232

N-( (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-クロロ-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)エチル)-4-フルオロ-1-ナフタレンカルボキサミド  
1) 4-クロロ-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロプロピルオキシ)トルエン (7.63g, 28.3ミリモル, 90%純度)の四塩化炭素 (100ml) 溶液に N-プロモスクシンイミド (5.54g, 31.1ミリモル) および 2'-アゾビス (イソプロピルニトリル) (2.55mg, 1.56ミリモル) を加え、終夜加熱還流した。不溶物をセライトを用いてろ過し、ろ液を濃縮し、プロモ体を調製した。3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (5.35g, 25.5ミリモル) の 1, 2-ジメチルキシエタン (50ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油性, 1.02g, 25.5ミリモル) を氷冷下加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に先に合成したプロモ体の 1, 2-ジメチルキシエタン (20ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で1時間攪拌した。反応液を水 (200ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (200ml) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン:ヘキサン = 1:1-酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、2-( (4-クロロ-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (6.71g, 5.6%) を得た。

mp 73-74°C

IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1738, 1688, 1599.

Anal. Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: C, 53.29; H, 3.58

Found: C, 53.38; H, 3.35.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.13 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.32 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.11 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.54 (1H, t, J = 7.2 Hz), 5.97 (1H, tt, J = 53.2, 3.0 Hz), 7.06-7.40 (5H, m), 7.92-8.08 (2H, m).

2) 塩化亜鉛 (4.0g, 29.3ミリモル) のジエチルエーテル (100ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (2.22g, 58.6ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に 2-( (4-クロロ-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (6.60g, 14.6ミリモル) のジエチルエーテル (50ml) 溶液を加えて室温で30分攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を加

えてクエンチし、更に水 (200ml) を加え、酢酸エチル (300ml) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 4:1) で精製し、(2RS, 3RS)-2-( (4-クロロ-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル (5.85g, 88%) を無色油状物として得た。

IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1717, 1605, 1510, 1487.

Anal. Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: C, 53.05; H, 4.01  
Found: C, 53.17; H, 4.13.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.95 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.84-3.04 (4H, m), 3.89 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.98-5.06 (1H, m), 5.96 (1H, tt, J = 53.0, 3.4 Hz), 6.92-7.10 (4H, m), 7.30-7.44 (3H, m).

3) (2RS, 3RS)-2-( (4-クロロ-3-(1, 1, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル (5.60g, 12.37ミリモル) のメタノール (50ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (12.3ml, 24.6ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (100ml) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジエチルエーテル-ヘキサンより再結晶させて、(2RS, 3RS)-2-( (4-クロロ-3-(1, 1, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル (4.12g, 78%) を得た。

mp 121-122°C

IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1713, 1607, 1512, 1489.

Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>ClF<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 50.90; H, 3.32

Found: C, 50.92; H, 3.07.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.90-3.06 (3H, m), 5.07 (1H, s), 5.96 (1H, tt, J = 53.0, 3.2 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.00-7.12 (3H, m), 7.24-7.40 (3H, m).

4) (2RS, 3RS)-2-( (4-クロロ-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)メチル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸 (2.0g, 4.71ミリモル) のテトラヒドロフラン (40ml) 溶液に、ジフェニルホスホルラジド (1.12ml, 5.18ミリモル) とトリエチルアミン (0.99ml, 7.07ミリモル) を加え、3時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200ml) を加えて酢酸エチル (200ml) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で

順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製し、（4RS, 5SR）-4-（（4-クロロ-3-（1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ）フェニル）メチル）-5-（4-フルオロフェニル）-1, 3-オキサジリジン-2-オン（1.72 g, 87%）を無色油状物として得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1759, 1514, 1489.

Anal. Calcd for  $C_{19}H_{13}ClF_5NO_3$ : C, 51.26; H, 3.11; N, 3.32

Found: C, 51.16; H, 3.13; N, 3.24.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.30 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.25 (1H, q, J = 6.8 Hz), 5.30 (1H, brs), 5.80 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.98 (1H, t, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.89 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 6.99 (1H, s), 7.06-7.20 (2H, m), 7.30-7.42 (3H, m).

5) (4RS, 5SR)-4-（（4-クロロ-3-（1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ）フェニル）メチル）-5-（4-フルオロフェニル）-1, 3-オキサジリジン-2-オン（1.42 g, 3.37ミリモルのエタノール（20 ml）溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液（2.1 ml, 16.9ミリモル）を加え、3時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水（100 ml）で希釈し、酢酸エチル（100 ml  $\times$  2）で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、残留物を酢酸エチルヘキサンから再結晶させて（1RS, 2SR）-2-アミノ-3-（4-クロロ-3-（1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ）フェニル）-1-（4-フルオロフェニル）-1-プロパノール（1.17 g, 88%）を得た。

mp 109-110°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1605, 1508, 1489.

Anal. Calcd for  $C_{17}H_{15}ClF_5N_2$ : C, 51.59; H, 3.82; N, 3.54

Found: C, 51.62; H, 3.78; N, 3.55.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.39 (1H, dd, J = 14.0, 10.0 Hz), 2.81 (1H, dd, J = 14.0, 3.4 Hz), 3.18-3.32 (1H, m), 4.63 (1H, d, J = 5.2 Hz), 5.98 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 7.00-7.20 (4H, m), 7.30-7.44 (3H, m).

6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-（4-クロロ-3-（1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ）フェニル）-1-（4-フルオロフェニル）-1-プロパノール（2.08 mg, 0.53ミリモルのアセトニトリル（20 ml）溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸（100 mg, 0.53ミリモル）および1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジミド・塩酸塩（151 mg, 0.79ミリモル）および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール（81 mg, 0.53ミリモル）を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水（1

00 ml）で希釈し、酢酸エチル（100 ml  $\times$  2）で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチルヘキサンから再結晶させて、表題化合物（273 mg, 91%）を得た。

mp 206-207°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1642, 1626, 1601, 1512.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.84 (1H, dd, J = 14.2, 10.6 Hz), 3.02 (1H, dd, J = 14.2, 4.2 Hz), 4.68-4.84 (1H, m), 5.07 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.95 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 5.99 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.92-7.30 (6H, m), 7.30-7.60 (5H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.2 Hz).

【0365】実施例233

N-（（1RS, 2SR）-1-（（4-クロロ-3-（1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ）フェニル）メチル）エチル）-2-（4-フルオロフェニル）-2-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド（1RS, 2SR）-2-アミノ-3-（4-クロロ-3-（1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ）フェニル）-1-（2-フルオロフェニル）-1-プロパノール（210 mg, 0.53ミリモル）のアセトニトリル（20 ml）溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸（100 mg, 0.53ミリモル）および1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジミド・塩酸塩（153 mg, 0.80ミリモル）および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール（81 mg, 0.53ミリモル）を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水（100 ml）で希釈し、酢酸エチル（100 ml  $\times$  2）で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチルヘキサンから再結晶させて、表題化合物（213 mg, 71%）を得た。

mp 174-175°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1640, 1508, 1489.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.90-2.10 (2H, m), 2.12-2.26 (2H, m), 2.60-2.72 (2H, m), 2.78 (1H, dd, J = 14.6, 10.4 Hz), 2.96 (1H, dd, J = 14.6, 4.4 Hz), 3.40 (1H, brs), 4.58-4.72 (1H, m), 5.01 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.20 (1H, d, J = 8.8 Hz), 5.82-5.98 (1H, m), 5.95 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.16 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.92-7.20 (7H, m), 7.32-7.50 (3H, m).

【0366】実施例234

N-（（1RS, 2SR）-2-（4-フルオロフェニル）-2-ヒドロキシ-1-（（4-メチル-3-（1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ）フェニル）メチル）エチル）-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シ

クロヘブテン-1-カルボキシミド

1) 水素化ナトリウムニウム (1.02 g, 2.6.8 ミリモル) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に 4-メチル-3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) 安息香酸エチル (5.0 g, 1.7.8 ミリモル) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を水冷下加えた。反応液を室温で 30 分攪拌後、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) を加え、セライトを用いてろ過した。ろ液を濃縮後、水を加え酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、(4-メチル-3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メタノール (4.45 g, 10.0%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.27 (3H, s), 4.67 (2H, s), 5.94 (1H, tt, J = 53.0, 2.6 Hz), 7.14-7.28 (3H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1584, 1508, 1456, 1418.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{O}_2$ : C, 50.43; H, 4.23

Found: C, 50.44; H, 4.18.

2) (4-メチル-3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メタノール (4.26 g, 1.7.9 ミリモル) の酢酸エチル (60 ml) 溶液にメタンスルホニルクロリド (2.25 g, 1.9.7 ミリモル) およびトリエチルアミン (3.0 ml, 2.1.5 ミリモル) を 0°C で加え、30 分攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液を濃縮し、メシル体を調製した。3-((4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (3.76 g, 1.7.9 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (40 ml) 溶液に水素化ナトリウム (6.0% 油性, 0.72 g, 1.7.9 ミリモル) を水冷下加え、室温で 30 分攪拌した。反応液中に先に合成したメシル体の 1, 2-ジメトキシエタン (20 ml) 溶液を滴下し、室温で終夜攪拌した。反応液を水 (200 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン) で精製し、ヘキササンから再結晶させて、3-((4-フルオロフェニル)-2-((4-メチル-3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル)-3-オキソプロピオン酸エチル (4.91 g, 6.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.13 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.21 (3H, s), 3.30 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.54 (1H, t, J = 7.4 Hz), 5.92 (1H, tt, J = 53.0, 2.8 Hz), 7.00-7.20 (5H, m), 7.94-8.04 (2 H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1736, 1688, 1599, 1508, 1447, 1412.

mp 52-53°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{O}_6$ : C, 58.61; H, 4.45

Found: C, 58.61; H, 4.55.

3) 塩化亜鉛 (3.04 g, 2.2.3 ミリモル) のジエチルエーテル (70 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (1.69 g, 4.4.6 ミリモル) を加えて室温で 30 分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に 3-((4-フルオロフェニル)-2-((4-メチル-3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル)-3-オキソプロピオン酸エチル (4.8 g, 1.1.2 ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を加えて室温で 30 分攪拌した。水冷下、反応液に 1 規定塩酸を加えてクエンチし、更に水 (100 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキササン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、(2RS, 3RS)-3-((4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-メチル-3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸エチル (4.69 g, 9.7%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.21 (3H, s), 2.80-3.10 (3H, m), 3.89 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.96-5.02 (1H, m), 5.92 (1H, tt, J = 52.2, 2.6 Hz), 6.86-7.12 (5H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1717, 1605, 1580, 1510, 1447.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{O}_4$ : C, 58.33; H, 4.90

Found: C, 58.29; H, 4.88.

4) (2RS, 3RS)-3-((4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-メチル-3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸エチル (4.5 g, 1.0.4 ミリモル) のメタノール (20 ml) 溶液に、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (10.4 ml, 2.0.8 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を 1 規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をジソプロピルエーテル-ヘキササンから再結晶させて、(2RS, 3RS)-3-((4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-メチル-3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸 (3.56 g, 8.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.21 (3H, s), 2.80-3.02 (3H, m), 5.04 (1H, d, J = 3.8 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 53.0, 2.6 Hz), 6.84-7.12 (5H, m), 7.30-7.40 (2H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1713, 1607, 1510, 1449, 1422.

mp 102-103°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{O}_4$ : C, 56.44; H, 4.24

Found: C, 56.56; H, 4.20.

5) (2RS, 3RS)-3-((4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-((4-メチル-3-((1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) オキシ) フェニル) メチル) プロピオン酸 (3.56 g, 8.5%) を得た。

ル)-3-ヒドロキシ-2-(4-メチル-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル)プロピオン酸(3, 3g, 8.16ミリモルのテトラヒドロフラン(60ml)溶液に、ジフェニルホスホリアルジド(1.93ml, 8.98ミリモル)とトリエチルアミン(1.71ml, 12.2ミリモル)を加え、2時間加熱還流した。反応液を放冷後、水(200ml)を加えて酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-メチル-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(2.97g, 91%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.23 (3H, s), 2.12-2.30 (2H, m), 4.18-4.30 (1H, m), 5.21 (1H, s), 5.78 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.93 (1H, tt, J = 53.0, 2.6 Hz), 6.80-6.90 (2H, m), 7.04-7.20 (3H, m), 7.30-7.42 (2H, m),  $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1759, 1609, 1580, 1514, 1422.

mp 112-113°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3$ : C, 56.86; H, 4.02; N, 3.49

Found: C, 56.87; H, 3.91; N, 3.59.

6) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(4-メチル-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(2.7g, 6.73ミリモルのエタノール(100ml)溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液(4.2ml, 3.36ミリモル)を加え、4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去し、残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)-1-プロパノール(2.25g, 89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.24 (3H, s), 2.33 (1H, dd, J = 14.0, 10.6 Hz), 2.77 (1H, dd, J = 14.0, 3.2 Hz), 3.20-3.32 (1H, m), 4.65 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.93 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.92-7.18 (5H, m), 7.30-7.42 (2H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1605, 1582, 1508.

mp 112-113°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3$ : C, 57.60; H, 4.83; N, 3.73

Found: C, 57.59; H, 4.75; N, 3.73.

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)-1-プロパノール(300mg, 0.80ミリモル)のアセトニトリル(20ml)溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸(150mg, 0.80ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(230mg, 1.20ミリモル)および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(123mg, 0.80ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、表題化合物(363mg, 83%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.90-2.08 (2H, m), 2.12-2.30 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.60-2.80 (3H, m), 2.95 (1H, dd, J = 15.0, 4.0 Hz), 4.60-4.76 (1H, m), 5.00 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.60-6.24 (4H, m), 6.94-7.20 (8H, m), 7.38-7.48 (2H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1640, 1607, 1508, 1447, 1424.

mp 168-169°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_3$ : C, 65.83; H, 5.19; N, 2.56

Found: C, 65.60; H, 4.89; N, 2.82.

#### [0367] 実施例235

N-(1(1RS, 2SR)-2-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)ベンジル]エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a] [7] アンメレン-1-カルボキサミド

1) 3-(3-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)ベンジル]プロパン酸エチル  
3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)トルエン(8.91g, 4.28ミリモル)の酢酸エチル(100ml)溶液にN-プロモスクシンミド(8.35g, 4.69ミリモル)および2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル)(335mg, 2.04ミリモル)を加え、5時間加熱還流した。反応液を濃縮後、ヘキサンで結晶をろ過し、ろ液を濃縮して3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)- $\alpha$ -プロモトルエンを調製した。3-(3-フルオロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル(8.57g, 4.08ミリモル)の1, 2-ジメチルエタン(80ml)溶液に水素化ナトリウム(60%油性, 1.63g, 4.08ミリモル)を氷冷下に加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に先に調製した3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)

- $\alpha$ -プロモトルエンの1, 2-ジメトキシエタン (10 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) の中に注ぎ、酢酸エチル (100 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1-6:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物 (8.86 g, 5.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.12 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.33 (2H, d, J = 7.5 Hz), 4.02-4.18 (2H, m), 4.54 (1H, t, J = 7.2 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 53.1, 2.7 Hz), 7.0-7.10 (2H, m), 7.14 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.26-7.32 (2H, m), 7.38-7.48 (1H, m), 7.60-7.68 (1H, m), 7.72 (1H, d, J = 7.8 Hz).

$\text{IR}$   $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1738, 1694, 1613, 1590, 1487, 1445.

mp 52-53°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{F}_2$ : C, 57.70; H, 4.12; Found: C, 57.72; H, 4.13.

2) (2RS, 3RS)-3-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル塩化亜鉛 (5.60 g, 4.1.1ミリモル) のジエチルエーテル (140 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (3.11 g, 8.2.2ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(3-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル (8.56 g, 20.6ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を0°Cに加えて30分攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えて反応を止め、更に水 (100 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、目的物 (7.04 g, 8.2%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.86-3.06 (3H, m), 3.10 (1H, d, J = 3.0 Hz), 3.92 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.06 (1H, s), 5.88 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.90-7.08 (4H, m), 7.10-7.40 (4H, m).  
 $\text{IR}$   $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1724, 1715, 1614, 1591, 1489, 1451.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{F}_5$ : C, 57.42; H, 4.58; Found: C, 57.36; H, 4.55.

3) (2RS, 3RS)-3-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸 (2RS, 3RS)-3-(3-フルオロフェニル)-3-

ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル (6.92 g, 16.5ミリモル) のメタノール (50 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (16.5 ml, 33.0ミリモル) を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (200 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (4.28 g, 6.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.80-3.16 (3H, m), 5.14 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.90-7.40 (8H, m).

$\text{IR}$   $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1713, 1615, 1591, 1489, 1451.

mp 116-117°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_5\text{F}_2$ : C, 55.39; H, 3.87; Found: C, 55.42; H, 3.86.

4) (4RS, 5SR)-5-(3-フルオロフェニル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジジン-2-オン (2RS, 3RS)-3-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸 (4.15 g, 10.6ミリモル) のテトラヒドロフラン (80 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリアルジド (2.52 ml, 1.7ミリモル) とトリエチルアミン (2.23 ml, 16.0ミリモル) を加え、3時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (3.46 g, 8.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.20-2.40 (2H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 5.17 (1H, s), 5.80 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 53.1, 2.7 Hz), 6.89 (1H, s), 6.95 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.04-7.20 (4H, m), 7.24-7.36 (1H, m), 7.36-7.46 (1H, m).

$\text{IR}$   $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1767, 1615, 1593, 1489, 1453.

mp 110-111°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_8\text{F}_2$ : C, 55.82; H, 3.64; N, 3.62.

Found: C, 55.81; H, 3.62; N, 3.58.

5) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール (4RS, 5SR)-5-(3-フルオロフェニル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジジン-2-オン (3.30 g, 8.52ミリモル) のエタノール (12 ml) 溶液に8



規定水酸化ナトリウム水溶液 (5.3 ml, 4.2 ミリモル) を加え、5 時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去し、残留物をジソプロピルエーテルヘキサンから再結晶させて目的物 (2.60 g, 8.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.85 (2H, brs), 2.38 (1H, dd,  $J$  = 13.8, 10.6 Hz), 2.77 (1H, dd,  $J$  = 13.8, 3.4 Hz), 3.24-3.36 (1H, m), 4.69 (1H, d,  $J$  = 4.8 Hz), 5.89 (1H, tt,  $J$  = 53.0, 3.0 Hz), 6.94-7.22 (5H, m), 7.2-7.40 (3H, m).

$\text{IR}_{\nu} \text{ max}^{25^\circ\text{C}} \text{ cm}^{-1}$ : 1613, 1590, 1487, 1449, 1304, 1279.

mp 51-52°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ : C, 56.51; H, 4.46; N, 3.88

Found: C, 56.42; H, 4.39; N, 3.72.

6) N-[(1RS, 2SR)-2-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール (4.48 mg, 1.24 ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (234 mg, 1.24 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (357 mg, 1.86 ミリモル) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物 (190 mg, 1.24 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチルヘキサンから再結晶させて、目的物 (4.44 mg, 6.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.94-2.06 (2H, m), 2.16-2.24 (2H, m), 2.62-2.68 (2H, m), 2.79 (1H, dd,  $J$  = 14.7, 10.8 Hz), 2.96 (1H, dd,  $J$  = 14.7, 4.2 Hz), 4.60-4.74 (1H, m), 5.07 (1H, d,  $J$  = 3.3 Hz), 5.81 (1H, d,  $J$  = 8.1 Hz), 5.88 (1H, t,  $J$  = 53.1, 3.0 Hz), 5.90-6.00 (1H, m), 6.23 (1H, d,  $J$  = 11.7 Hz), 6.94-7.40 (11H, m).

$\text{IR}_{\nu} \text{ max}^{25^\circ\text{C}} \text{ cm}^{-1}$ : 1634, 1615, 1590, 1514, 1489, 1451.

mp 150-155°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{F}_2$ : C, 65.53; H, 4.93; N, 2.64

2.64

Found: C, 65.25; H, 4.95; N, 2.66.

【0368】実施例 236

N-[(1RS, 2SR)-2-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンタレン-1-カルボキサミド

1) 4-ベンジルオキシアセトフェノン

4-ヒドロキシアセトフェノン (25 g, 184 ミリモル) のアセトン (500 ml) 溶液に炭酸カリウム (50.7 g, 367 ミリモル) およびベンジルプロミド (32 g, 187 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮後、水 (500 ml) で希釈し、酢酸エチル (500 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチルヘキサンから再結晶させて、目的物 (36.8 g, 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.56 (3H, s), 5.13 (2H, s), 7.01 (2H, d,  $J$  = 9.0 Hz), 7.30-7.44 (5H, m), 7.94 (2H, d,  $J$  = 9.0 Hz).

$\text{IR}_{\nu} \text{ max}^{25^\circ\text{C}} \text{ cm}^{-1}$ : 1674, 1601, 1576, 1508, 1454, 1420.

mp 87-88°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_2$ : C, 79.62; H, 6.24

Found: C, 79.68; H, 6.23.

2) 3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-オキシプロパン酸エチル

4-ベンジルオキシアセトフェノン (36 g, 159 ミリモル) の炭酸ジエチル (200 ml) 溶液にエタノール (60 ml) を加え、氷冷下水酸化ナトリウム (60% 油性, 12.7 g, 318 ミリモル) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に 6 規定塩酸を加え反応を止め、水 (500 ml) を加え酢酸エチル (500 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチルヘキサンから再結晶させて目的物 (49.3 g, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.26 (3H, t,  $J$  = 7.2 Hz), 3.94 (2H, s), 4.21 (2H, q,  $J$  = 7.2 Hz), 5.14 (2H, s), 6.98-7.06 (2H, m), 7.30-7.48 (5H, m), 7.88-7.96 (2H, m).

$\text{IR}_{\nu} \text{ max}^{25^\circ\text{C}} \text{ cm}^{-1}$ : 1740, 1678, 1601, 1576, 1510.

mp 53-54°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4$ : C, 72.47; H, 6.08

Found: C, 72.56; H, 6.10.

3) 3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-オキシプロ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル

3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)トルエン(27.8g, 1.33ミリモル)の酢酸エチル(250ml)溶液にN-プロモスクシンイミド(26.1g, 1.47ミリモル)および2, 2'-アゾビス(イソプロピロニトリル)(440mg, 2.67ミリモル)を加え、5時間加熱還流した。反応液を濃縮後、ヘキサンで結晶をろ過し、ろ液を濃縮して3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)- $\alpha$ -プロモトルエンを調製した。3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-オキソプロパン酸エチル(37.8g, 1.27ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン(250ml)溶液に水素化ナトリウム(60%油性, 5.07g, 1.27ミリモル)を氷冷下加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に先に調製した3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)- $\alpha$ -プロモトルエンの1, 2-ジメトキシエタン(50ml)溶液を滴下し、反応液を室温で終夜攪拌した。反応液を水(500ml)の中に注ぎ、酢酸エチル(500ml $\times$ 2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1-1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物(43.4g, 68%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ :1.12(3H, t, J=7.0 Hz), 3.20-3.42(2H, m), 4.09(2H, q, J=7.0 Hz), 4.56(1H, t, J=7.4 Hz), 5.12(2H, s), 5.88(1H, tt, J=53.0, 3.0 Hz), 6.92-7.50(11H, m), 7.88-8.00(2H, m).  
IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ :1732, 1680, 1601, 1576, 1510, 1454, 1422.  
mp 71-72°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{F}_4$  C, 64.28; H, 4.80  
Found: C, 64.47; H, 4.78.

4) (2RS, 3RS)-3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル  
塩化亜鉛(18.9g, 1.39ミリモル)のジエチルエーテル(500ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(10.5g, 2.78ミリモル)溶液を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液に3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル(39.0g, 69.4ミリモル)のジエチルエーテル(200ml)溶液を0°Cに加えて30分攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えて反応を止め、更に水(500ml)を加え、酢酸エチル(500ml $\times$ 2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキ

サンから再結晶させて目的物(30.3g, 86%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ :0.91(3H, t, J=7.0 Hz), 2.77(1H, d, J=2.8 Hz), 2.90-3.08(3H, m), 3.87(2H, q, J=7.0 Hz), 4.92-5.00(1H, m), 5.06(2H, s), 5.88(1H, tt, J=53.0, 3.0 Hz), 6.92-7.08(5H, m), 7.20-7.50(8H, m).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ :1725, 1611, 1586, 1512, 1487, 1454.

mp 67-68°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{F}_4$  C, 64.03; H, 5.17

Found: C, 64.02; H, 5.15.

5) (2RS, 3RS)-3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸

(2RS, 3RS)-3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル(25.0g, 4.94ミリモル)のメタノール(200ml)溶液に、2規定塩酸化ナトリウム水溶液(49.0ml, 9.80ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル(500ml $\times$ 2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(21g, 89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ :2.90-3.08(3H, m), 5.02(1H, d, J=3.9 Hz), 5.05(2H, s), 5.86(1H, tt, J=53.1, 3.0 Hz), 6.90-7.48(13H, m).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ :1709, 1611, 1586, 1512, 1489, 1454.

mp 76-77°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{F}_4$  C, 62.76; H, 4.63  
Found: C, 62.98; H, 4.57.

6) (4RS, 5SR)-5-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸(21.0g, 43.9ミリモル)のテトラヒドロフラン(300ml)溶液に、ジフェニルホスホリルアジド(10.4ml, 48.3ミリモル)とトリエチルアミン(9.2ml, 65.9ミリモル)を加え、2時間加熱還流した。反応液を放冷後、水(400ml)を加えて酢酸エチル(200ml $\times$ 2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄

し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物（1.64 g, 7.9%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.22-2.40 (2H, m), 4.16-4.30 (1H, m), 5.08 (2H, s), 5.25 (1H, s), 5.75 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.80-7.50 (13H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1759, 1613, 1588, 1514, 1489, 1454.

mp 115-116°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$ : C, 63.16; H, 4.45; N, 2.95

Found: C, 62.89; H, 4.48; N, 2.75.

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール (4RS, 5SR)-5-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2.50 g, 5.26ミリモルのエタノール (30 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml, 1.6ミリモル) を加え、5時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去して目的物 (2.4 g, 10.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.69 (2H, brs), 2.40 (1H, dd, J = 13.8, 10.2 Hz), 2.90 (1H, dd, J = 13.8, 3.0 Hz), 3.22-3.30 (1H, m), 4.59 (1H, d, J = 5.4 Hz), 5.08 (2H, s), 5.89 (1H, tt, J = 53.1, 3.0 Hz), 6.96-7.10 (5H, m), 7.26-7.50 (8H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1611, 1586, 1510, 1487, 1454.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$ : C, 64.14; H, 5.16; N, 3.12

Found: C, 63.87; H, 5.20; N, 2.96.

8) N-{(1RS, 2SR)-2-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンタレン-1-カルボキサミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール (6.17 mg, 1.37ミリモルのアセトニトリル (20 ml) 溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (258 mg, 1.37ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (394 mg, 2.06ミリモル) および1-ヒドロキシベン

ゾトリアゾール水合物 (210 mg, 1.37ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (474 mg, 5.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.94-2.04 (2H, m), 2.12-2.24 (2H, m), 2.62-2.70 (2H, m), 2.78 (1H, dd, J = 14.7, 10.5 Hz), 3.02 (1H, dd, J = 14.7, 4.2 Hz), 3.40 (1H, br s), 4.64-4.76 (1H, m), 4.97 (1H, d, J = 3.9 Hz), 5.07 (2H, s), 5.72 (1H, d, J = 9.9 Hz), 5.70-6.08 (2H, m), 6.19 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.92-7.18 (8H, m), 7.26-7.48 (8H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1644, 1613, 1586, 1510, 1454.

mp 115-116°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ : C, 69.58; H, 5.38; N, 2.25

Found: C, 69.45; H, 5.40; N, 2.27.

#### [0369] 実施例237

N-{(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル}-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンタレン-1-カルボキサミド

1) 3-(3-クロロフェニル)-3-オキサプロパン酸エチル

3-クロロアセトフェノール (23.9 g, 154ミリモルの炭酸ジエチル (150 ml) 溶液にエタノール (0.3 ml) を加え、氷冷下水素化ナトリウム (6.0% 油性, 1.2 g, 30.9ミリモル) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に6規定塩酸を加えて反応を止め、水 (500 ml) を加えて酢酸エチル (500 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝5:0:1-5:1）で精製し、目的物 (24.8 g, 7.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.20-1.40 (3H, m), 3.97 (2H  $\times$  3/4, s), 4.16-4.32 (2H, m), 5.65 (1H  $\times$  1/4, s), 7.30-7.50 (1H, m), 7.54-7.68 (1H, m), 7.76-7.84 (1H, m), 7.90-7.96 (1H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1740, 1694, 1651, 1628, 1568, 1474.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{Cl}$ : C, 58.29; H, 4.89

Found: C, 58.54; H, 4.84.

2) 3-(3-クロロフェニル)-3-オキサ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル

3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)トルエン(10, 2 g, 49, 0ミリモル)の酢酸エチル(80 ml)溶液にN-プロモスクシンイミド(9, 6 g, 53, 9ミリモル)および2, 2'-アゾビス(イソプロピロニトリル)(161 mg, 0, 98ミリモル)を加え、5時間加熱還流した。反応液を濃塩酸、ヘキサンで結晶をろ過し、ろ液を濃縮して3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)- $\alpha$ -ブプロモトルエンを調製した。3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル(10, 0 g, 44, 1ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン(100 ml)溶液に水酸化ナトリウム(60%油性, 1, 76 g, 44, 1ミリモル)を氷冷下に加え、室温で30分攪拌した。反応液の中に先に調製した3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)- $\alpha$ -ブプロモトルエンの1, 2-ジメトキシエタン(50 ml)溶液を滴下し、反応液を室温で終夜攪拌した。反応液を水(300 ml)の中に注ぎ、酢酸エチル(300 ml  $\times$  2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル $\delta$ :4:1-1:1)で精製し、目的物(7, 5 g, 39%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.13 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.33 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.02-4.20 (2H, m), 4.54 (1H, t, J = 7.2 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 7.00-7.20 (2H, m), 7.20-7.46 (2H, m), 7.50-7.60 (1H, m), 7.78-7.84 (1H, m), 7.90-7.98 (1H, m)。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ : 1738, 1694, 1613, 1588, 1572.

3) (2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル塩化亜鉛(4, 66 g, 34, 2ミリモル)のジエチルエーテル(100 ml)溶液に水酸化ホウ素ナトリウム(2, 59 g, 68, 4ミリモル)を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル(7, 40 g, 17, 1ミリモル)のジエチルエーテル(30 ml)溶液を0℃に加えて30分攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えて反応を止め、更に水(100 ml)を加え、酢酸エチル(100 ml  $\times$  2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル $\delta$ :4:1)で精製し、目的物(6, 6 g, 89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.90-3.08 (3H, m), 3.10-3.16 (1H, m), 3.91 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.02 (1H, s), 5.88 (1H, tt, J = 53.1, 3.0 Hz), 6.92-7.08 (3H, m), 7.20-7.32 (4H, m), 7.42 (1H, s)。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ : 1725, 1613, 1588, 1487, 1449.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClF}_4$ : C, 55.25; H, 4.40 Found: C, 58.33; H, 4.43.

4) (2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル(6, 08 g, 14, 0ミリモル)のメタノール(30 ml)溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(14 ml, 28ミリモル)を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル(200 ml  $\times$  2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(4, 6 g, 81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.80-3.12 (3H, m), 5.11 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 53.2, 3.0 Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.18-7.32 (4H, m), 7.42 (1H, s)。  
 $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ : 1713, 1613, 1588, 1489, 1451, mp 94-95°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClF}_4$ : C, 53.15; H, 3.72 Found: C, 53.03; H, 3.69.

5) (4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸(4, 50 g, 11, 1ミリモル)のテトラヒドロフラン(90 ml)溶液に、ジフェニルホスホリルアジド(2, 62 ml, 1, 2, 2ミリモル)とトリエチルアミン(2, 32 ml, 1, 6, 6ミリモル)を加え、4時間加熱還流した。反応液を放冷後、水(200 ml)を加えて酢酸エチル(100 ml  $\times$  2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)および中性アルミナカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(4, 70 g, 100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.20-2.42 (2H, m), 4.20-4.34 (1H, m), 5.06 (1H, s), 5.78 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 53.0, 2.6 Hz), 6.89 (1H, s), 6.96 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.06-7.18 (1H, m), 7.20-7.44 (5H, m)。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ : 1767, 1613, 1588, 1489, 1435.

mp 102-103°C  
Anal. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{ClF}_4$ : C, 53.55; H, 3.49;

N, 3.47

Found : C, 53.57; H, 3.55; N, 3.38.

6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール (4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3.70 g, 9.16ミリモル)のエタノール (30 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (5.7 ml, 4.6ミリモル)を加え、3時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去し、目的物 (3.0 g, 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.38 (IH, dd,  $J = 14.0, 10.2$  Hz), 2.77 (IH, dd,  $J = 14.0, 3.0$  Hz), 3.24-3.36 (IH, m), 4.67 (IH, d,  $J = 4.8$  Hz), 5.90 (IH, tt,  $J = 53.0, 3.0$  Hz), 6.94-7.18 (3H, m), 7.22-7.43 (5H, m).  $^1\text{R}_\text{N}$   $\text{max}^{25^\circ\text{C}}$ : 1613, 1586, 1487, 1449, 1431.

7) N-{(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル}-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンチレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール (4.48 g, 1.24ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 (2.34 mg, 1.24ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド、塩酸塩 (357 mg, 1.86ミリモル) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物 (1.90 mg, 1.24ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (4.44 mg, 67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.92-2.04 (2H, m), 2.10-2.24 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.73-2.82 (IH, m), 2.90-3.00 (IH, m), 3.87 (IH, d,  $J = 3.6$  Hz), 4.60-4.70 (IH, m), 5.00-5.06 (IH, m), 5.70-6.08 (2H, m), 5.80 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.22 (IH, d,  $J = 11.7$  Hz), 6.92-7.18 (6H, m), 7.22-7.36 (4H, m), 7.47 (IH, s).  $^1\text{R}_\text{N}$   $\text{max}^{25^\circ\text{C}}$ : 1634, 1588, 1514, 1451, 1302. mp 160-161°C.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{ClF}_4$ : C, 63.56; H, 4.78;

N2.56

Found : C, 63.40; H, 4.65; N, 2.42.

## 【0370】実施例238

(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メチル]エチルカルバミン酸ヒェル-ブチル

1) [6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メタノール  
6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-カルボン酸エチル (5.65 g, 2.12ミリモル) のテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液に Red-A1 (登録商標) (6.11 g, 2.12ミリモル) を加えた。反応液を室温で30分攪拌後、アセトン (2 ml) を加えた。反応液に水 (100 ml) を加え、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し目的物 (4.2 g, 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.02 (IH, brs), 4.74 (2H, s), 6.17 (IH, tt,  $J = 53.0, 3.8$  Hz), 6.96 (IH, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.23 (IH, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.79 (IH, t,  $J = 7.8$  Hz).

$^1\text{R}_\text{N}$   $\text{max}^{25^\circ\text{C}}$ : 1607, 1580, 1443, 1352.

3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メチル]アロパノ酸エチル  
[6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メタノール (4.14 g, 18.39ミリモル) の酢酸エチル (50 ml) 溶液に塩化メタンスルホン (2.32 g, 20.23ミリモル) およびトリエチルアミン (3.08 ml, 22.07ミリモル) を加え、室温で2時間攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧留去しメシル体を調整した。3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソアロパノ酸エチル (3.87 g, 18.4ミリモル) の1, 2-ジメチルシエタン (4.0 ml) 溶液に水酸化ナトリウム (7.40 g, 60% 溶液, 18.4ミリモル) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に先に調整したメシル体の1, 2-ジメチルシエタン (10 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し目的物 (1.46 g, 19%) を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.15 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 3.47 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 4.13 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz), 5.08 (IH, t,  $J = 7.2$  Hz), 6.12 (IH, tt,  $J = 53.0, 3.6$  Hz).

z), 6.83 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.06-7.22 (3H, m), 7.60-7.72 (1H, m), 8.02-8.18 (2H, m).  
IR<sub>max</sub><sup>80</sup> cm<sup>-1</sup>: 1738, 1688, 1601, 1578, 1508, 1456, 1441.

3) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メチルプロパン酸エチル

塩化亜鉛 (915 mg, 6.71ミリモル) のジエチルエーテル (20 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (508 mg, 13.4ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メチルプロパン酸エチル (1.40 g, 3.35ミリモル) のジエチルエーテル (10 ml) 溶液を0℃に加えて30分攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えて反応を止め、更に水 (50 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1-1:1) で精製し、目的物 (1.28 g, 91%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.03 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.92-3.10 (1H, m), 3.18-3.30 (2H, m), 3.43 (1H, d, J = 3.3 Hz), 3.92-4.06 (2H, m), 5.04-5.10 (1H, m), 6.26 (1H, t, J = 53.1, 3.9 Hz), 6.84 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.96-7.06 (3H, m), 7.32-7.40 (2H, m), 7.64 (1H, t, J = 8.1 Hz).

IR<sub>max</sub><sup>80</sup> cm<sup>-1</sup>: 1728, 1605, 1576, 1512, 1456, 1443.

Anal. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>F<sub>4</sub>: C, 54.42; H, 4.33; N, 3.34.

Found: C, 54.55; H, 4.16; N, 3.22.

4) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メチルプロパン酸

(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メチルプロパン酸エチル (1.28 g, 3.05ミリモル) のメタノール (6 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.05 ml, 6.1ミリモル) を加えて室温で overnight 攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、飽和重曹水を加え、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去し目的物 (1.20 g, 100%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.82-3.10 (1H, m), 3.18-3.32 (2H,

m), 5.24 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.14 (1H, t, J = 5.34, 3.6 Hz), 6.84-7.08 (4H, m), 7.28-7.40 (2H, m), 7.62-7.70 (1H, m).

IR<sub>max</sub><sup>80</sup> cm<sup>-1</sup>: 1713, 1605, 1578, 1512, 1456, 1443.

5) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メチルプロパン酸 (1.20 g, 3.07ミリモル) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリアジド (730 μl, 3.37ミリモル) とトリエチルアミン (706 μl, 5.06ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を冷却後、水 (100 ml) を加えて酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1-1:1) で精製し、目的物 (808 mg, 68%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.39 (1H, dd, J = 15.8, 4.0 Hz), 2.58 (1H, dd, J = 15.8, 10.2 Hz), 4.52-4.66 (1H, m), 5.81 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.03 (1H, t, J = 53.2, 3.0 Hz), 6.80 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.00-7.16 (2H, m), 7.24-7.40 (2H, m), 7.63 (1H, t, J = 8.0 Hz).

IR<sub>max</sub><sup>80</sup> cm<sup>-1</sup>: 1761, 1607, 1576, 1514, 1456, 1441.

6) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-[6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メチル-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (808 mg, 2.08ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に二炭酸ジ tert-ブチル (545 mg, 2.50ミリモル) および 4-N, N-ジメチルアミノピリジン (25.6 mg, 0.21ミリモル) を加え、室温で6時間攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加えて酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1) で精製し、目的物 (850 mg, 84%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.53 (9H, s), 2.70 (1H, dd, J = 14.8, 10.0 Hz), 3.12 (1H, dd, J = 14.8, 3.4 Hz), 5.

30-5.42 (1H, m), 5.70 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.20 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.22 (1H, tdd, J = 53.4, 4.4, 3.0 Hz), 6.68-6.88 (3H, m), 6.98-7.10 (2H, m), 7.30-7.40 (1H, m).

$IR_{\nu} \max^{KBr} cm^{-1}$ : 1821, 1725, 1607, 1578, 1514, 1456, 1443, 1370.

Anal. Calcd for  $C_{22}H_{21}F_5N_2O_6$ : C, 54.10; H, 4.33; N, 5.74.

Found: C, 54.06; H, 4.23; N, 5.52.

7) (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メチル]エチルカルバミン酸 tert-ブチル

(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-[[6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メチル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (840 mg, 1.72ミリモルのメタノール (4 ml) に O.5 規定水酸化ナトリウムのメタノール溶液 (4.12 ml, 2.06ミリモル)を加え室温で15分攪拌した。反応液に水 (50 ml)を加えて酢酸エチル (50 ml × 2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物 (390 mg, 4.9%)を得た。

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.37 (9H, s), 2.90-3.02 (2H, m), 3.85 (1H, brs), 4.16-4.30 (1H, m), 4.89 (1H, brs), 5.26 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.19 (1H, tt, J = 53.0, 3.6 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.00-7.14 (3H, m), 7.34-7.44 (2H, m), 7.71 (1H, t, J = 8.0 Hz).

$IR_{\nu} \max^{KBr} cm^{-1}$ : 1694, 1605, 1578, 1510, 1456, 1441.

mp 109-110°C  
Anal. Calcd for  $C_{21}H_{22}F_6N_2O_6$ : C, 54.34; H, 5.03; N, 6.03.

Found: C, 54.12; H, 4.93; N, 5.87.

【0371】実施例239

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メチル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[6-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]メチル]エチルカルバミン酸 tert-ブチル (300 mg, 0.65ミリモル)にトリフルオロ酢酸 (3 ml)を0°Cにて加え、0°Cで10分攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチル (20 ml × 2)で抽出した。抽出液を飽和食塩

水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物のアセトニトリル (25 ml)溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 (122 mg, 0.65ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (187 mg, 0.97ミリモル)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物 (99 mg, 0.65ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml)で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2)で抽出した。抽出液を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 2:1-1:1)で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (196 mg, 5.7%)を得た。

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.92-2.06 (2H, m), 2.14-2.24 (2H, m), 2.62-2.70 (2H, m), 3.06 (1H, dd, J = 15.0, 6.9 Hz), 3.16 (1H, dd, J = 15.0, 5.1 Hz), 4.34 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.70-4.82 (1H, m), 5.00 (1H, t, J = 4.8 Hz), 5.88-6.26 (3H, m), 6.44 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.93 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.00-7.12 (4H, m), 7.12-7.20 (2H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 7.72 (1H, t, J = 7.5 Hz).

$IR_{\nu} \max^{KBr} cm^{-1}$ : 1645, 1605, 1576, 1508, 1456, 1441.

mp 134-135°C

Anal. Calcd for  $C_{25}H_{25}N_2O_6 \cdot 0.1H_2O$ : C, 62.94; H, 4.75; N, 5.24.

Found: C, 62.84; H, 4.77; N, 5.16.

【0372】実施例240

N-[(1RS, 2SR)-2-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンタレン-1-カルボキサミド

1) 3-ベンジルオキシアセトフェノン  
3-ヒドロキシアセトフェノン (101 g, 744ミリモル)のアセトン (1 L)溶液に炭酸カリウム (154 g, 1.12モル)およびベンジルブロミド (130 g, 759ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮後、水 (500 ml)で希釈し、酢酸エチル (500 ml × 2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 10:1-4:1)で精製し、目的物 (128 g, 76%)を得た。

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.58 (3H, s), 5.11 (2H, s), 7.14-7.20 (1H, m), 7.30-7.48 (6H, m), 7.54-7.60 (2H, m).  
 $IR_{\nu} \max^{KBr} cm^{-1}$ : 1684, 1593, 1582, 1497, 1483, 1439.

Anal. Calcd for  $C_{15}H_{14}O_2$ : C, 79.62; H, 6.24

Found: C, 79.44; H, 6.22.

2) 3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-オキソプロパン酸エチル

3-ベンジルオキシアセトフェノン (90 g, 400ミリモル) の炭酸ジエチル (500 ml) 溶液にエタノール (1.5 ml) を加え、氷冷下ホウ素ナトリウム (6.0%油性, 3.1.8 g, 800ミリモル) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液に6規定塩酸を加え反応を止め、水 (500 ml) を加え酢酸エチル (500 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキササン: 酢酸エチル = 50:1-10:1) で精製し、目的物 (107 g, 90%) を得た。

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.20-1.38 (3H, m), 3.96 (2H × 6/7, s), 4.18-4.32 (2H, m), 5.09 (2H × 1/7, s), 5.11 (2H × 6/7, s), 5.65 (1H × 1/7, s), 7.02-7.60 (9H, m).

$IR_{max}^{KBr}$   $cm^{-1}$ : 1740, 1688, 1582, 1485, 1441.

Anal. Calcd for  $C_{15}H_{14}O_2$ : C, 72.47; H, 6.08

Found: C, 72.77; H, 6.01.

3) 3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-オキソ-2-ベンジル-2, 2-テトラフルオロエトキシベンジル]プロパン酸エチル

[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]メタノール (7.91 g, 35.3ミリモル) の酢酸エチル (100 ml) 溶液に塩化メタンズルホニル (3.00 ml, 38.8ミリモル) およびトリエチルアミン (5.91 ml, 42.4ミリモル) を加え、室温で2時間攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧留去しメシル体を調製した。3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-オキソプロパン酸エチル (10 g, 33.5ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (80 ml) 溶液に水素化ナトリウム (1.34 g, 6.0%油性, 3.3.5ミリモル) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に先に調製したメシル体の1, 2-ジメトキシエタン (10 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温にて終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキササン: 酢酸エチル = 4:1-1:1) で精製し、目的物 (19.0 g) を得た。

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.12 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.32 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.09 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.56 (1H, t, J = 7.4 Hz), 5.09 (2H, s), 5.88 (1H, tt, J = 53.2, 3.0 Hz), 7.00-7.60 (13H, m).

4) (2RS, 3RS)-3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン

酸エチル

塩化亜鉛 (9.14 g, 67.0ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (5.07 g, 13.4ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液に3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル (19.0 g, 33.5ミリモル) のジエチルエーテル (200 ml) 溶液を0℃にて加えて30分攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えて反応を止め、更に水 (500 ml) を加え、酢酸エチル (500 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキササン: 酢酸エチル = 1:1-酢酸エチル) で精製し、目的物 (10.7 g, 粗製) を得た。

5) (2RS, 3RS)-3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン

酸 (2RS, 3RS)-3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル (10.7 g, 21.2ミリモル, 粗製) のメタノール (50 ml) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.1 ml, 4.2ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (50 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。得られた粗結晶をヘキササンで洗浄し、目的物 (7.90 g, 3工程にて49%) を得た。

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.80-3.08 (3H, m), 5.06 (2H, s), 5.00-5.10 (1H, m), 5.86 (1H, tt, J = 53.2, 2.8 Hz), 6.86-7.10 (6H, m), 7.10-7.50 (7H, m).

$IR_{max}^{KBr}$   $cm^{-1}$ : 1713, 1588, 1489, 1451.

mp 103-104°C

Anal. Calcd for  $C_{25}H_{22}O_4$ : C, 62.76; H, 4.63

Found: C, 63.01; H, 4.58.

6) (4RS, 5SR)-5-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸 (7.8 g, 16.3ミリモル) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリアルジド (3.86 ml, 17.9ミリモル) とトリエチルアミン (3.42 ml, 24.5ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (100 ml) を加えて酢酸エ



テル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (6.72 g, 8.7%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.10-2.38 (2H, m), 4.10-4.28 (1H, m), 5.05 (1H, brs), 5.10 (2H, s), 5.77 (1H, d, J = 7.6 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 53.2, 2.8 Hz), 6.80-7.38 (6H, m), 7.20-7.50 (7H, m).

IR ν max<sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1759, 1613, 1588, 1489, 1451.

mp 97-99°C

Anal. Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>21</sub> NO<sub>4</sub> F<sub>4</sub>: C, 63.16; H, 4.45; N, 2.95

Found: C, 62.91; H, 4.30; N, 2.85.

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-3-(3-(1,1,2,2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)-1-プロパノール

(4RS, 5SR)-5-[3-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-4-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン] (6.5 g, 1.37 ミリモル) のエタノール (70 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (5.13 ml, 4.1 ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去し、目的物 (6.26 g, 10.0%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.36 (1H, dd, J = 14.0, 10.4 Hz), 2.82 (1H, dd, J = 14.0, 3.0 Hz), 3.20-3.32 (1H, m), 4.63 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.10 (2H, s), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.90-7.12 (6H, m), 7.24-7.48 (7H, m).

IR ν max<sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1740, 1609, 1586, 1487, 1449.

Anal. Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>23</sub> NO<sub>5</sub> F<sub>4</sub>: C, 64.14; H, 5.16; N, 3.12

Found: C, 63.87; H, 5.26; N, 2.93.

8) N-(1RS, 2SR)-2-[3-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-3-(3-(1,1,2,2-テトラフルオロエチル)オキシ)フェニル)-1-プロパノール (40.5 mg, 0.90 ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 (17.0 mg, 0.90 ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (25.9 mg,

1.35 ミリモル) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (13.8 mg, 0.90 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2: 1-1: 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (4.07 mg, 7.3%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.92-2.02 (2H, m), 2.12-2.20 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.74 (1H, dd, J = 14.4, 10.5 Hz), 2.96 (1H, dd, J = 14.4, 3.9 Hz), 3.49 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.64-4.76 (1H, m), 5.00-5.10 (3H, m), 5.76 (1H, d, J = 8.7 Hz), 5.68-6.08 (2H, m), 6.23 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.90-7.18 (9H, m), 7.24-7.44 (7H, m).

IR ν max<sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1640, 1611, 1588, 1510, 1489, 1449.

mp 128-129°C

Anal. Calcd for C<sub>38</sub>H<sub>33</sub> NO<sub>4</sub> F<sub>4</sub>: C, 69.78; H, 5.37; N, 2.26

Found: C, 69.62; H, 5.34; N, 2.03.

[0373] 実施例 241

N-(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンタレン-1-カルボキサミド

1) 4-(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-ヒドロキシ-3-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロピルフェノール

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール (2.60 g, 5.79 ミリモル) のエタノール (20 ml) 溶液に10%パラジウム/炭素 (5.0%含水, 260 mg) を加え、水素気流下、終夜攪拌した。反応液からセライトを用いて触媒を除き、ろ液を濃縮した。残留物を中性アルミナカラムクロマトグラフィー (エタノール) で精製し、目的物 (0.80 g, 3.9%) をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.45 (1H, dd, J = 13.6, 10.0 Hz), 2.97 (1H, dd, J = 13.6, 2.6 Hz), 3.16-3.28 (1H, m), 4.55 (1H, d, J = 5.4 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 53.2, 3.0 Hz), 6.75 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.00-7.34 (6 H, m).

IR ν max<sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1613, 1588, 1514, 1489, 1449.

Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>F<sub>4</sub> · 0.5H<sub>2</sub>O: C, 55.44; H, 4.92; N, 3.80

Found : C, 55.41; H, 4.83; N, 3.61.

2) N-1 (1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンメレン-1-カルボキサミド

4-1 (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロピル]フェノール (125 mg, 0.35 ミリモル) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 (66 mg, 0.35 ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (100 mg, 0.52 ミリモル) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (53 mg, 0.35 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) で精製し、クロロホルム-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (162 mg, 88%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.90-2.08 (2H, m), 2.10-2.22 (2H, m), 2.58-2.70 (2H, m), 2.80 (1H, dd, J = 14.4, 10.0 Hz), 3.06 (1H, dd, J = 14.4, 4.0 Hz), 3.24 (1H, br s), 4.64-4.82 (1H, m), 4.88 (1H, brs), 5.73 (1H, d, J = 8.8 Hz), 5.60-6.20 (3H, m), 6.82 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.86-7.18 (5H, m), 7.22-7.40 (3H, m). IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1732, 1615, 1588, 1516, 1451.

mp 167-168°C

Anal. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·0.2H<sub>2</sub>O: C, 65.34; H, 5.18; N, 2.63.

Found : C, 65.11; H, 4.99; N, 2.42.

#### 【0374】実施例242

N-1 (1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンメレン-1-カルボキサミド

N-1 (1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンメレン-1-カルボキサミド (400 mg, 0.755 ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液に炭酸カリウム (313 mg, 2.27 ミリモル) およびヨウ化メチル (2 ml) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥

(無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (80 mg, 19%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.90-2.06 (2H, m), 2.08-2.24 (2H, m), 2.58-2.72 (2H, m), 2.78 (1H, dd, J = 14.2, 10.2 Hz), 3.02 (1H, dd, J = 14.2, 4.0 Hz), 3.38 (1H, br s), 3.82 (3H, s), 4.60-4.78 (1H, m), 4.94-5.00 (1H, m), 5.73 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.60-6.24 (3H, m), 6.84-7.20 (8H, m), 7.20-7.46 (3H, m). IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1645, 1613, 1512, 1449.

mp 151-152°C

Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·0.1H<sub>2</sub>O: C, 66.07; H, 5.39; N, 2.57.

Found : C, 65.92; H, 5.23; N, 2.51.

#### 【0375】実施例243

N-1 (1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-イソプロポキシフェニル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンメレン-1-カルボキサミド

N-1 (1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンメレン-1-カルボキサミド (400 mg, 0.755 ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液に炭酸カリウム (313 mg, 2.27 ミリモル) および2-ヨードプロパン (226 μl, 2.27 ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (287 mg, 66%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.33 (3H, s), 1.36 (3H, s), 1.90-2.08 (2H, m), 2.10-2.26 (2H, m), 2.78 (1H, dd, J = 14.6, 10.2 Hz), 3.03 (1H, dd, J = 14.2, 4.0 Hz), 3.33 (1H, d, J = 3.4 Hz), 4.48-4.62 (1H, m), 4.62-4.80 (1H, m), 4.92-5.00 (1H, m), 5.72 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.60-6.24 (3H, m), 6.84-7.20 (8H, m), 7.20-7.40 (3H, m). IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1641, 1613, 1588, 1508, 1451.

mp 134-135°C

Anal. Calcd for C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·0.2H<sub>2</sub>O: C, 66.82; H, 5.85; N, 2.44.

Found : C, 66.72; H, 5.85; N, 2.52.

#### 【0376】実施例244

N-1 (1RS, 2SR)-2-(4-ブトキシフェニル)

-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンタレン-1-カルボキサミド

N-(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンタレン-1-カルボキサミド (400mg, 0.755ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (15ml) 溶液に炭酸カリウム (313mg, 2.27ミリモル) および1-ヨードブタン (417mg, 2.27ミリモル) を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml×2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (298mg, 6.7%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.98 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.40-1.60 (2H, m), 1.68-1.88 (2H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.12-2.28 (2H, m), 2.60-2.72 (2H, m), 2.77 (1H, d, J = 14.6, 10.6 Hz), 3.02 (1H, dd, J = 14.6, 4.0 Hz), 3.36 (1H, d, J = 3.6 Hz), 3.96 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.62-4.78 (1H, m), 4.96 (1H, t, J = 4.0 Hz), 5.72 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.60-6.22 (3H, m), 6.86-7.20 (7H, m), 7.22-7.40 (4H, m).

IR ν max<sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1644, 1613, 1586, 1512, 1449.

mp 126-127°C

Anal. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>F<sub>4</sub>: C, 67.68; H, 6.02; N, 2.39.

Found: C, 67.64; H, 6.04; N, 2.23.

#### [0377] 実施例245

N-(1RS, 2SR)-2-[4-(4-フルオロベンジル)オキシ]フェニル]-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンタレン-1-カルボキサミド

N-(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンタレン-1-カルボキサミド (400mg, 0.755ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (15ml) 溶液に炭酸カリウム (313mg, 2.27ミリモル) および臭化4-フルオロベンジル (428mg, 2.27ミリモル) を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml×2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (381mg, 7.9%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.90-2.08 (2H, m), 2.10-2.26 (2H, m), 2.60-2.76 (2H, m), 2.77 (1H, dd, J = 14.6, 10.2 Hz), 3.02 (1H, dd, J = 14.6, 4.0 Hz), 3.43 (1H, d, J = 3.4 Hz), 4.80-4.98 (1H, m), 4.97 (1H, t, J = 4.0 Hz), 5.02 (2H, s), 5.74 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.60-6.24 (3H, m), 6.90-7.20 (10H, m), 7.24-7.48 (8H, m).

IR ν max<sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1644, 1611, 1586, 1512, 1449.

mp 144-145°C

Anal. Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>F<sub>4</sub>: C, 67.81; H, 5.06; N, 2.20.

Found: C, 67.69; H, 4.95; N, 1.98.

#### [0378] 実施例246

N-(1RS, 2SR)-2-[4-(シクロヘキシルメトキシ)フェニル]-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンタレン-1-カルボキサミド

N-(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンタレン-1-カルボキサミド (400mg, 0.755ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (15ml) 溶液に炭酸カリウム (313mg, 2.27ミリモル) および(ブromoメチル)シクロヘキサン (401mg, 2.27ミリモル) を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml×2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (129mg, 2.7%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.90-1.45 (6H, m), 1.66-2.10 (7H, m), 2.12-2.28 (2H, m), 2.60-2.72 (2H, m), 2.79 (1H, dd, J = 14.8, 10.6 Hz), 3.03 (1H, dd, J = 14.8, 4.0 Hz), 3.38 (1H, d, J = 3.4 Hz), 3.77 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.64-4.80 (1H, m), 4.90-5.02 (1H, m), 5.74 (1H, d, J = 8.8 Hz), 5.62-6.24 (3H, m), 6.88-7.20 (7H, m), 7.20-7.42 (4H, m).

IR ν max<sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1644, 1613, 1586, 1512, 1451.

mp 141-142°C

Anal. Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub>F<sub>4</sub>: C, 69.11; H, 6.28; N, 2.24.

Found: C, 69.05; H, 6.47; N, 2.14.

#### [0379] 実施例247

N-(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-[4-(3-フェノキシプロポキシ)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンタレン-1-カルボキサミド

レン-1-カルボキサミド

N-1 (1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンタレン-1-カルボキサミド (400 mg, 0.755ミリモルのN, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液に炭酸カリウム (313 mg, 2.27ミリモル) および3-フェノキシ-1-プロモプロパン (487 mg, 2.27ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (245 mg, 50%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.92-2.02 (2H, m), 2.12-2.22 (2H, m), 2.22-2.32 (2H, m), 2.62-2.70 (2H, m), 2.76 (1H, dd, J = 14.4, 10.2 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 14.4, 3.9 Hz), 3.39 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.14-4.22 (4H, m), 4.64-4.76 (1H, m), 4.96-5.00 (1H, m), 5.68-6.10 (3H, m), 6.19 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.88-7.00 (6H, m), 7.00-7.16 (5H, m), 7.24-7.40 (5H, m).  
IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1644, 1613, 1601, 1588, 1512, 1499.

mp 142-143°C

Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: C, 68.77; H, 5.62; N, 2.11

Found: C, 68.67; H, 5.38; N, 1.92.

【0380】実施例248

4-[4-(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンタレン-1-イルカルボニル]アミノ]-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロピルフェノキシメチル]安息香酢酸エチル

N-1 (1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンタレン-1-カルボキサミド (600 mg, 1.13ミリモルのN, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に炭酸カリウム (470 mg, 3.40ミリモル) および4-(プロモメチル)安息香酢酸エチル (780 mg, 3.40ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1-2:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (361 mg, 47%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.90-2.08 (2H, m), 2.10-2.24 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.78 (1H, dd, J = 14.2, 10.4 Hz), 3.02 (1H, dd, J = 14.2, 4.0 Hz), 3.39 (1H, s), 3.92 (3H, s), 4.60-4.80 (1H, m), 4.98 (1H, s), 5.13 (2H, s), 5.72 (1H, d, J = 8.8 Hz), 5.60-6.24 (3H, m), 6.90-7.18 (8H, m), 7.20-7.36 (1H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.06 (2H, d, J = 8.0 Hz).

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1719, 1640, 1613, 1586, 1510, 1437.

mp 160-170°C

Anal. Calcd for C<sub>58</sub>H<sub>53</sub>F<sub>8</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>: C, 67.35; H, 5.21; N, 2.07

Found: C, 67.19; H, 4.94; N, 1.83.

【0381】実施例249

4-[4-(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンタレン-1-イルカルボニル]アミノ]-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロピルフェノキシメチル]酢酸エチル

N-1 (1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンタレン-1-カルボキサミド (600 mg, 1.13ミリモルのN, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に炭酸カリウム (470 mg, 3.40ミリモル) およびプロモ酢酸エチル (570 mg, 3.40ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (167 mg, 24%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.30 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.90-2.08 (2H, m), 2.12-2.24 (2H, m), 2.58-2.70 (2H, m), 2.77 (1H, dd, J = 14.1, 10.8 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 14.1, 3.9 Hz), 3.48 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.28 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.63 (2H, s), 4.60-4.76 (1H, m), 4.96-5.06 (1H, m), 5.70-6.10 (3H, m), 6.21 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.88-7.20 (8H, m), 7.26-7.38 (1H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.7 Hz).

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1755, 1645, 1613, 1588, 1512, 1449.

mp 125-126°C

Anal. Calcd for C<sub>52</sub>H<sub>52</sub>F<sub>8</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>: C, 64.38; H, 5.40; N, 2.28

Found: C, 64.15; H, 5.36; N, 2.02.

【0382】実施例250

4-[ (4-1 (1RS, 2SR)-2-[ (6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[*a*] [7] アンズレン-1-イルカルボニル) アミノ]-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル) フェノキシ) メチル]安息香酸

4-[ (4-1 (1RS, 2SR)-2-[ (6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[*a*] [7] アンズレン-1-イルカルボニル) アミノ]-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル) フェノキシ) メチル]安息香酸メチル (260 mg, 0.384ミリモル)のメタノール (10 ml) 溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.38 ml, 0.76ミリモル)を加え、60℃で終夜撹拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (100 ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、

目的物 (209 mg, 8.2%)を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.90-2.06 (2H, m), 2.10-2.26 (2H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 2.77 (1H, dd, J = 14.6, 10.6 Hz), 3.03 (1H, dd, J = 14.6, 4.4 Hz), 4.62-4.80 (1H, m), 4.99 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.15 (2H, s), 5.75 (1H, d, J = 8.8 Hz), 5.58-6.24 (3H, m), 6.90-7.20 (8H, m), 7.20-7.40 (1H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.12 (2H, d, J = 8.2 Hz).

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1696, 1640, 1613, 1586, 1510, 1489, 1449.

mp 190-191℃  
 Anal. Calcd for C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>F<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C, 66.96; H, 5.01; N, 2.11

Found: C, 66.86; H, 4.88; N, 2.01.

#### 【0383】実施例251

(4-1 (1RS, 2SR)-2-[ (6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[*a*] [7] アンズレン-1-イルカルボニル) アミノ]-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル) フェノキシ) 酢酸

(4-1 (1RS, 2SR)-2-[ (6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[*a*] [7] アンズレン-1-イルカルボニル) アミノ]-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル) フェノキシ) 酢酸エチル (100 mg, 0.163ミリモル)のメタノール (20 ml) 溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.16 ml, 0.32ミリモル)を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (100 ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1

-酢酸エチル-メタノール = 10 : 1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (87 mg, 9.1%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.86-2.04 (2H, m), 2.10-2.24 (2H, m), 2.58-2.70 (2H, m), 2.75 (1H, dd, J = 14.6, 10.6 Hz), 2.98 (1H, dd, J = 14.6, 3.6 Hz), 4.50-4.96 (5H, m), 4.96 (1H, d, J = 3.8 Hz), 5.58-6.20 (4H, m), 6.82-7.20 (8H, m), 7.20-7.40 (3H, m).

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1744, 1640, 1613, 1588, 1512.

mp 119-120℃

Anal. Calcd for C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>·0.2H<sub>2</sub>O: C, 62.99; H, 5.01; N, 2.37

Found: C, 62.82; H, 5.13; N, 2.32.

#### 【0384】実施例252

N-1 (1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシフェニル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[*a*] [7] アンズレン-1-カルボキサミド

1) 3-1 (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル) フェノール

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-[3-(ベンジロキシ) フェニル]-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロパン-1-オール (5.50 g, 1.2, 2.3ミリモル)のエタノール (100 ml) 溶液に10%パラジウム/炭素 (50%含水, 500 mg)を加え、水素気流下、終夜撹拌した。反応液からセライトを用いて触媒を除き、ろ液を濃縮し、目的物 (4.04 g, 9.2%, 粗製)を得た。データ取得のため、一部をアルミナカラムクロマトグラフィー (エタノール)で精製し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.47 (1H, t, J = 12.6 Hz), 2.99 (1H, d, J = 13.5 Hz), 3.22 (2H, s), 3.33 (2H, brs), 4.56 (1H, d, J = 3.4 Hz), 5.88 (1H, t, J = 53.1 Hz), 6.70-7.40 (8H, m).

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1586, 1487, 1456.

mp 130-131℃

Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>F<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C, 56.83; H, 4.77; N, 3.90

Found: C, 56.73; H, 4.59; N, 3.79.

2) N-1 (1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシフェニル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[*a*] [7] アンズレン-1-カルボキサミド

3-1 (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル) フェノール (2.89 g, 8.04

ミリモルのアセトニトリル (50 ml) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[*a*]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (1, 51 g, 8, 04 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (2, 31 g, 12, 06 ミリモル) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (1, 23 g, 8, 04 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (200 ml) で希釈し、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2: 1-1: 1) で精製し、目的物 (2, 75 g, 65%) をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.88-2.00 (2H, m), 2.08-2.18 (2H, m), 2.54-2.64 (2H, m), 2.74 (1H, dd, *J* = 14.4, 10.5 Hz), 2.98 (1H, dd, *J* = 14.4, 7.5 Hz), 4.07 (1H, br s), 4.64-4.78 (1H, m), 4.86-4.92 (1H, m), 5.66-6.04 (4H, m), 6.72-6.80 (1H, m), 6.84-7.28 (9H, m), 7.58 (1H, brs)。

IR<sub>ν</sub> max<sup>KBr</sup>: 1636, 1588, 1520, 1489, 1453.

Anal. Calcd for C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>·0.2H<sub>2</sub>O: C, 65.34; H, 5.18; N, 2.63

Found: C, 65.27; H, 5.34; N, 2.45.

#### 【0385】実施例 253

N-((1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(3-メトキシフェニル)-1-[3-(1, 1', 2'-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[*a*] [7]アンタレン-1-カルボキサミド

N-((1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシフェニル)-1-[3-(1, 1', 2'-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[*a*] [7]アンタレン-1-カルボキサミド (400 mg, 0, 755 ミリモル) の N, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液に硫酸カリウム (313 mg, 2, 27 ミリモル) およびヨウ化メチル (2 ml) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2: 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (115 mg, 28%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.90-2.06 (2H, m), 2.12-2.26 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.79 (1H, dd, *J* = 14.2, 10.6 Hz), 3.00 (1H, dd, *J* = 14.2, 4.0 Hz), 3.47 (1H, d, *J* = 3.6 Hz), 3.81 (3H, s), 4.64-4.80 (1H, m), 5.00-5.06 (1H, m), 5.79 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 5.60-6.26 (3H, m), 6.80-6.90 (1H, m), 6.90-7.20 (7H, m),

7.20-7.38 (3H, m)。

IR<sub>ν</sub> max<sup>KBr</sup>: 1640, 1611, 1588, 1514, 1489, 1453, 1439.

mp 155-156°C

Anal. Calcd for C<sub>39</sub>H<sub>29</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>: C, 66.29; H, 5.38; N, 2.58

Found: C, 66.06; H, 5.08; N, 2.36.

#### 【0386】実施例 254

(1RS, 2RS)-2-ヒドロキシ-2-(5-フェノキシビリジン-2-イル)-1-[3-(1, 1', 2'-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカルバミン酸 tert-ブチル

1) 2-メチル-5-フェノキシビリジン

6-メチルビリジン-3-オール (25, 2 g, 231 ミリモル) の N, N-ジメチルホルムアミド (100 ml) 溶液に tert-ブチルカルシウム (25, 9 g, 231 ミリモル) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧留去後、N, N-ジメチルホルムアミド (100 ml) で希釈し、細粉末 (3, 7 g, 58 ミリモル) およびプロモベンゼン (36, 3 g, 231 ミリモル) を加え、120°C で終夜攪拌した。反応液にメタノールを加え、不溶物をセライトろ過し、ろ液を水 (500 ml) で希釈し、酢酸エチル (500 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4: 1) で精製し、目的物 (31 g, 72%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.55 (3H, s), 6.94-7.04 (2H, m), 7.06-7.40 (5H, m), 8.30 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), IR<sub>ν</sub> max<sup>KBr</sup>: 1603, 1590, 1574, 1483, 1385.

Anal. Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O: C, 77.81; H, 5.99; N, 7.56

Found: C, 77.51; H, 5.99; N, 7.41.

2) 5-フェノキシビリジン-2-カルボン酸

2-メチル-5-フェノキシビリジン (30 g, 162 ミリモル) のビリジン (90 ml) 溶液に、二酸化セレン (18, 0 g, 162 ミリモル) を加え、110°C で終夜攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を濃縮した。残留物をクロロホルム (300 ml) で希釈し、0, 2 規定塩酸水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をエタノールから再結晶し、目的物 (10, 1 g, 29%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.04-7.18 (2H, m), 7.20-7.54 (4H, m), 8.18 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.43 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 9.59 (1H, brs)。

IR<sub>ν</sub> max<sup>KBr</sup>: 1705, 1574, 1489.

mp 149-150°C

Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 66.97; H, 4.22; N, 6.51

Found : C, 66.99; H, 4.04; N, 6.42.

3) 3-オキソ-3-(5-フェノキシビリジン-2-イル)プロパン酸ベンジル

5-フェノキシビリジン-2-カルボン酸 (10 g, 46.5 ミリモル) のテトラヒドロフラン (150 ml) に N, N'-カルボニルジイミダゾール (8.29 g, 51.1 ミリモル) を加え、1 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、マロン酸モノベンジルマグネシウム塩 (10.5 g, 25.6 ミリモル) を加え、2 時間加熱還流した。反応液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) で精製し、目的物 (11.2 g, 7.6%) を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.19 (2H, s), 5.18 (2H, s), 7.00-7.50 (11H, m), 8.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.28 (1H, d, J = 3.0 Hz).

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1740, 1699, 1640, 1570, 1489, 1472.

4) 3-オキソ-3-(5-フェノキシビリジン-2-イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸ベンジル

[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]メタノール (8.29 g, 37.0 ミリモル) の酢酸エチル (100 ml) 溶液に塩化メタンホルホル (3.15 ml, 40.68 ミリモル) およびトリエチルアミン (6.19 ml, 44.4 ミリモル) を加え、室温で 2 時間攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧留去しメシル体を調製した。3-オキソ-3-(5-フェノキシビリジン-2-イル)プロパン酸ベンジル (11.2 g, 35.1 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (80 ml) 溶液に水素化ナトリウム (1.41 g, 6.0% 油性, 35.1 ミリモル) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に先に調製したメシル体の 1, 2-ジメトキシエタン (10 ml) 溶液を滴下し、反応液を 70 °C で 2 時間攪拌した。反応液を 1 規定塩酸で酸性化した後、飽和重曹水で中和し、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し、目的物 (9.32 g, 4.8%, 粗製) を得た。本化合物は粗製のまま次の反応に用いた。

5) 3-ヒドロキシ-3-(5-フェノキシビリジン-2-イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸ベンジル  
 塩化亜鉛 (4.57 g, 33.6 ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (2.54 g, 6.7 ミリモル) を加えて室温で 30 分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に 3-オキソ-3-(5-フェノキシビリジン-2-イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロ

パン酸ベンジル (9.32 g, 16.8 ミリモル, 粗製) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液を 0 °C に加えて 30 分攪拌した。反応液に 1 規定塩酸を加えて反応を止め、飽和重曹水で中和後、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (500 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1-1:1) で精製し、目的物 (5.07 g, 5.4%, 粗製) を得た。本化合物は粗製のまま次の反応に用いた。

6) 3-ヒドロキシ-3-(5-フェノキシビリジン-2-イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸  
 3-ヒドロキシ-3-(5-フェノキシビリジン-2-イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸ベンジル (5.07 g, 9.09 ミリモル, 粗製) のエタノール (500 ml) 溶液に、10%パラジウム/炭素 (50%含水) (500 mg) を加え、1 気圧水素気流下で終夜攪拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液を濃縮して目的物 (4.22 g, 100%, 粗製) を得た。本化合物は粗製のまま次の反応に用いた。

7) 5-(5-フェノキシビリジン-2-イル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン  
 3-ヒドロキシ-3-(5-フェノキシビリジン-2-イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸 (4.22 g, 9.07 ミリモル, 粗製) のテトラヒドロフラン (200 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリアジド (2.15 ml, 9.97 ミリモル) とトリエチルアミン (1.90 ミリモル, 13.6 ミリモル) を加え、3 時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (100 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1-1:1) で精製し、目的物の (4RS, 5RS) 体 (1.06 g, 高極性成分, 25%) および (4RS, 5SR) 体 (1.94 g, 低極性成分, 46%, ヘキサン:酢酸エチルより再結晶) を得た。

(4RS, 5RS) 体: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.04-2.22 (1H, m), 2.53 (1H, dd, J = 14.0, 3.4 Hz), 4.38-4.50 (1H, m), 5.12 (1H, s), 5.87 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 53.2, 3.0 Hz), 6.90-7.48 (10H, m), 7.54 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.6 Hz).

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1761, 1588, 1574, 1487.

(4RS, 5SR) 体: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.98 (1H, d, J = 13.6, 9.2 Hz), 3.28 (1H, dd, J = 13.6, 4.4

Hz), 4.20-4.34 (1H, m), 5.12 (1H, brs), 5.32 (1H, d, J = 5.4 Hz), 5.91 (1H, tt, J = 53.2, 3.0 Hz), 7.00-7.48 (1H, m), 8.38 (1H, d, J = 2.4 Hz).  
IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ : 1761, 1588, 1576, 1489.

mp 87-88°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 59.74; H, 3.92; N, 6.06

Found: C, 59.70; H, 3.81; N, 6.03.

8) (4RS, 5RS)-5-(5-フェノキシビリジン-2-イル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル

(4RS, 5RS)-5-(5-フェノキシビリジン-2-イル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(1, 01 g, 2.18ミリモル)のアセトニトリル (15 ml) 溶液に二酸化ジ tert-ブチル (571 mg, 2.62ミリモル) および 4-N, N-ジメチルピリジン (26.9 mg, 0.22ミリモル) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1-1:1) で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (1.07 g, 8.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (9H, s), 2.66 (1H, dd, J = 14.2, 7.4 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 14.2, 5.8 Hz), 5.02 (1H, q, J = 7.0 Hz), 5.70 (1H, d, J = 7.0 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.60 (1H, s), 6.76 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.98-7.10 (3H, m), 7.10-7.32 (3H, m), 7.34-7.50 (3H, m), 8.18 (1H, d, J = 3.0 Hz).

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ : 1825, 1725, 1588, 1574, 1489.

mp 113-114°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_6\text{F}_4$ : C, 59.79; H, 4.66; N, 4.98

Found: C, 59.75; H, 4.58; N, 4.90.

9) (1RS, 2RS)-2-ヒドロキシ-2-(5-フェノキシビリジン-2-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカルバミン酸 tert-ブチル (4RS, 5RS)-2-オキソ-5-(5-フェノキシビリジン-2-イル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (1.00 g, 1.78ミリモル) のメタノール (12 ml) に 0.5 規定水酸化ナトリウムのメタノール溶液 (4.3 ml, 2.13ミリモル) を加え室温で1時間攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加えて酢酸エチル (50 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物 (0.81 g, 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.37 (9H, s), 2.58 (1H, dd, J = 14.6, 5.4 Hz), 2.78 (1H, dd, J = 14.6, 8.8 Hz), 4.10-4.30 (1H, m), 4.76 (1H, d, J = 5.6 Hz), 4.84-4.96 (1H, m), 5.13 (1H, d, J = 9.0 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.90-7.10 (5H, m), 7.12-7.30 (4H, m), 7.30-7.48 (2H, m), 8.32 (1H, s).

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ : 1694, 1588, 1483.

mp 129-130°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_5$ : C, 60.44; H, 5.26; N, 5.22

Found: C, 60.21; H, 5.23; N, 5.22.

#### [0387] 実施例255

N-1(1RS, 2RS)-2-ヒドロキシ-2-(5-フェノキシビリジン-2-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンタレン-1-カルボキサミド (1RS, 2RS)-2-ヒドロキシ-2-(5-フェノキシビリジン-2-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカルバミン酸 tert-ブチル (300 mg, 0.56ミリモル) にトリフルオロ酢酸 (5 ml) を加え、0°C で10分攪拌した。反応液を飽和重曹水で中和し、酢酸エチル (20 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物のアセトニトリル (20 ml) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 (105 mg, 0.56ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (161 mg, 0.84ミリモル) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (86 mg, 0.56ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (140 mg, 41%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.92-2.12 (2H, m), 2.18-2.30 (2H, m), 2.64-2.80 (3H, m), 2.94 (1H, dd, J = 14.8, 9.6 Hz), 4.78-4.92 (1H, m), 4.96 (1H, d, J = 5.4 Hz), 5.02-5.10 (1H, m), 5.91 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 5.94-6.04 (1H, m), 6.30-6.44 (2H, m), 7.00-7.50 (4H, m), 8.34 (1H, d, J = 2.6 Hz).

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ : 1638, 1588, 1572, 1483.

mp 147-148°C



Anal. Calcd for  $C_{29}H_{39}F_9N_2O_4$ : C, 67.32; H, 4.98; N, 4.62.

Found: C, 67.16; H, 4.79; N, 4.52.

#### 【0388】実施例256

4-フルオロ-N-[(1RS, 2RS)-2-ヒドロキシ-2-(5-フェノキシビリジン-2-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-1-ナフトアミド (1RS, 2RS)-2-ヒドロキシ-2-(5-フェノキシビリジン-2-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカルバミン酸 tert-ブチル (300 mg, 0.56ミリモル) にトリフルオロ酢酸 (5 ml) を加え、0°Cで10分攪拌した。反応液を飽和重曹水で中和し、酢酸エチル (20 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物のアセトニトリル (20 ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (106 mg, 0.56ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジミド・塩酸塩 (161 mg, 0.84ミリモル) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (86 mg, 0.56ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (133 mg, 39%) を得た。

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.72 (1H, dd, J = 14.4, 4.5 Hz), 2.92 (1H, dd, J = 14.7, 9.6 Hz), 4.88-5.00 (2H, m), 5.10-5.16 (1H, m), 5.88 (1H, tt, J = 53.1, 3.0 Hz), 6.55 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.00-7.60 (15H, m), 7.98 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.34 (1H, d, J = 2.7 Hz).

$IR_{\nu}^{max}^{KBr}$ : 1642, 1626, 1601, 1586, 1535, 1485.

mp 146-147°C

Anal. Calcd for  $C_{39}H_{45}F_9N_2O_4$ : C, 65.13; H, 4.14; N, 4.60.

Found: C, 64.99; H, 4.11; N, 4.53.

#### 【0389】実施例257

(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-[4-(ビリジン-2-イルオキシ)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカルバミン酸 tert-ブチル

1) 4-(ビリジン-2-イルオキシ)安息香酸ベンジル

4-ヒドロキシ安息香酸ベンジル (25.3 g, 111ミリモル) のN, N'-ジメチルホルムアミド (60 m

l) 溶液にtert-ブチルカルウム (12.4 g, 111ミリモル) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧留去後、2-プロモビリジン (24.5 g, 155ミリモル) および銅粉末 (1.76 g, 27.7ミリモル) およびN, N'-ジメチルホルムアミド (80 ml) を加え、120°Cで8時間攪拌した。反応液をセライトを用いてろ過後、ろ液を減圧留去した。残留物に水 (500 ml) を加え酢酸エチル (500 ml) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (25.5 g, 73%) を得た。

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 5.36 (2H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.00-7.10 (1H, m), 7.16-7.22 (2H, d, J = 7.30-7.48 (5H, m), 7.68-7.78 (1H, m), 8.08-8.16 (2H, m), 8.18-8.24 (1H, m).

$IR_{\nu}^{max}^{KBr}$ : 1717, 1589, 1574, 1505, 1466, 1429.

mp 68-69°C

Anal. Calcd for  $C_{19}H_{15}NO_3$ : C, 74.74; H, 4.95; N, 4.59.

Found: C, 74.90; H, 5.14; N, 4.67.

2) 4-(ビリジン-2-イルオキシ)安息香酸 4-(ビリジン-2-イルオキシ)安息香酸ベンジル (24.8 g, 81.5ミリモル) のエタノール (300 ml) 溶液に10%パラジウム/炭素 (50%含水)

(2.0 g) を加え、水素気流下、80°Cで終夜攪拌した。反応液をセライトを用いてろ過し、ろ液を濃縮した。残留物をエタノールから再結晶させて、目的物 (14.1 g, 80%) を得た。

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.04-7.20 (2H, m), 7.20-7.52 (4H, m), 8.18 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.43 (1H, d, J = 2.6 Hz), 9.59 (1H, brs).

$IR_{\nu}^{max}^{KBr}$ : 1682, 1599, 1588, 1570, 1508.

mp 175-176°C

Anal. Calcd for  $C_{12}H_9NO_3$ : C, 66.97; H, 4.22; N, 6.51.

Found: C, 66.78; H, 3.94; N, 6.37.

3) 3-オキシ-3-[4-(ビリジン-2-イルオキシ)フェニル]プロパン酸ベンジル

4-(ビリジン-2-イルオキシ)安息香酸 (20 g, 92.9ミリモル) のテトラヒドロフラン (300 ml) にN, N'-カルボニルジイミダゾール (16.6 g, 102ミリモル) を加え、1時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、マロン酸モノベンジルマグネシウム塩 (21 g, 51.2ミリモル) を加え、2時間加熱還流した。反応液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) で精製し、目的物 (20.6 g, 64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.03 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.90-7.50 (7H, m), 7.70-7.88 (2H, m), 7.90-8.02 (2H, m), 8.10-8.24 (2H, m).

$\text{IR}$   $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1740, 1684, 1590, 1572, 1505, 1466, 1429.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ : C, 72.61; H, 4.93; N, 4.03

Found: C, 72.48; H, 4.88; N, 4.06.

4) 3-オキソ-3-[4-(ビリジン-2-イルオキシ)フェニル]-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸ベンジル

[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]メタノール (6.79 g, 30.3ミリモル) の酢酸エチル (100 ml) 溶液に塩化メタンスルホン (2.58 ml, 33.3ミリモル) およびトリエチルアミン (5.07 ml, 36.4ミリモル) を加え、室温で2時間攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧留去しメシル体を調整した。3-オキソ-3-[4-(ビリジン-2-イルオキシ)フェニル]-2-プロパン酸ベンジル (10 g, 28.8ミリモル) の1, 2-ジメチキセタン (80 ml) 溶液に水素化ナトリウム (1.15 g, 6.0%油性, 28.8ミリモル) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に先に調製したメシル体の1, 2-ジメチキセタン (10 ml) 溶液を滴下し、反応液を60℃にて終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、飽和重曹水で中和し、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4: 1) で精製し目的物 (13.0 g, 7.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.35 (2H, d, J = 7.5 Hz), 4.63 (1H, t, J = 7.5 Hz), 5.08 (2H, s), 5.88 (1H, tt, J = 53.1, 3.0 Hz), 6.98-7.20 (13H, m), 7.72-7.80 (1H, m), 7.96-8.02 (2H, m), 8.20-8.26 (1H, m).

$\text{IR}$   $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1738, 1684, 1590, 1580.

5) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-[4-(ビリジン-2-イルオキシ)フェニル]-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸ベンジル

塩化亜鉛 (3.19 g, 23.4ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (1.77 g, 6.71ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-オキソ-3-[4-(ビリジン-2-イルオキシ)フェニル]-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸ベンジル (6.5 g, 11.7ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液を0℃に加えて30分攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えて反応を止め、飽和重曹水で中和後、更に水 (200 ml) を

加え、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2: 1-1: 1) で精製し、目的物 (4.78 g, 7.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.83 (1H, d, J = 3.0 Hz), 2.96-3.20 (3H, m), 4.84 (2H, s), 4.98-5.04 (1H, m), 5.88 (1H, tt, J = 53.2, 3.0 Hz), 6.88-7.30 (13H, m), 7.30-7.44 (2H, m), 7.62-7.76 (1H, m), 8.16-8.22 (1H, m).

$\text{IR}$   $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1728, 1593, 1507, 1468, 1429.

6) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-[4-(ビリジン-2-イルオキシ)フェニル]-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸

(2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-[4-(ビリジン-2-イルオキシ)フェニル]-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸ベンジル (4.99 g, 8.95ミリモル) のエタノール (500 ml) 溶液に、10%パラジウム/炭素 (50%含水, 500 mg) を加え、1気圧水素気流下で2時間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液を濃縮して目的物 (4.50 g, 100%, 粗製) を得た。本化合物は粗製のまま次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.90-3.10 (3H, m), 3.83 (1H, brs), 5.01 (1H, d, J = 3.0 Hz), 5.87 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.86-7.16 (7H, m), 7.18-7.30 (1H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.64-7.76 (1H, m), 8.14 (1H, d, J = 3.8 Hz).

$\text{IR}$   $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1717, 1597, 1508, 1470, 1431.

7) (4RS, 5SR)-5-[4-(ビリジン-2-イルオキシ)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-[4-(ビリジン-2-イルオキシ)フェニル]-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸 (4.49 g, 9.65ミリモル, 粗製) のテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (2.29 ml, 10.6ミリモル) とトリエチルアミン (2.02ミリモル, 14.5ミリモル) を加え、2時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (100 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2: 1-1: 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (3.56 g, 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.28-2.44 (2H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 5.20-5.30 (1H, m), 5.81 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 5.90 (1H, tt,  $J = 53.1, 2.7$  Hz), 6.84-7.00 (3H, m), 7.00-7.38 (5H, m), 7.39 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.68-7.78 (1H, m), 8.16-8.24 (1H, m).

$\text{IR}$   $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ : 1753, 1589, 1508, 1489, 1468, 1431.

mp 99-100°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}_4$ : C, 59.74; H, 3.92; N, 6.06

Found: C, 59.60; H, 3.85; N, 6.11.

8) (4RS, 5SR)-2-オキソ-5-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (4RS, 5SR)-5-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (3.3g, 7.14ミリモル) のアセトニトリル (50ml) 溶液に二酸化ジ tert-ブチル (1.87g, 8.56ミリモル) および 4-N, N-ジメチルピリジン (87mg, 0.71ミリモル) を加え、室温で 15 分攪拌した。反応液に水 (100ml) を加え、酢酸エチル (100ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4: 1-1: 1) で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (3.46g, 86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50 (9H, s), 2.67 (1H, dd,  $J = 4.2, 8.4$  Hz), 2.89 (1H, dd,  $J = 14.2, 4.8$  Hz), 4.72-4.84 (1H, m), 5.71 (1H, d,  $J = 7.0$  Hz), 5.89 (1H, tt,  $J = 53.1, 3.0$  Hz), 6.59 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 6.66 (1H, s), 6.88-7.28 (8H, m), 7.64-7.78 (1H, m), 8.16-8.22 (1H, m).

$\text{IR}$   $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ : 1817, 1719, 1595, 1510, 1468.

mp 123-124°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_8\text{F}_4$ : C, 59.79; H, 4.66; N, 4.98

Found: C, 59.83; H, 4.68; N, 4.96.

9) (1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカルバミン酸 tert-ブチル (4RS, 5SR)-2-オキソ-5-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (3.00g, 5.33ミリモル) のメタノール (20ml) に 0.5 規定水酸化ナトリウムのメタノール溶液 (12.8m

l, 6.4ミリモル) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液に水 (100ml) を加えて酢酸エチル (100ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物 (2.67g, 93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.35 (9H, s), 2.64-2.80 (1H, m), 2.85 (1H, dd,  $J = 15.0, 4.2$  Hz), 3.23 (1H, s), 4.12 (1H, s), 4.64 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.93 (1H, s), 5.89 (1H, tt,  $J = 53.1, 3.0$  Hz), 6.92 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.96-7.10 (4H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.20-7.36 (1H, m), 7.38-7.46 (2H, m), 7.66-7.72 (1H, m), 8.18-8.24 (1H, m).

$\text{IR}$   $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ : 1696, 1590, 1574, 1507, 1468, 1431.

mp 130-131°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_5$ : C, 60.44; H, 5.26; N, 5.22

Found: C, 60.36; H, 5.06; N, 5.23.

#### [0390] 実施例 258

N-1-(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル-1-カルボキシミド (1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカルバミン酸 tert-ブチル (500mg, 0.93ミリモル) にトリフルオロ酢酸 (10ml) を加え、0°C で 10 分攪拌した。反応液を飽和重曹水で中和し、酢酸エチル (30ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物のアセトニトリル (20ml) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (175mg, 0.93ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩 (268mg, 1.40ミリモル) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールと水 (143mg, 0.93ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (150ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4: 1-1: 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (181mg, 32%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.90-2.08 (2H, m), 2.10-2.24 (2H, m), 2.60-2.70 (1H, m), 2.82 (1H, dd,  $J = 14.6, 10.6$  Hz), 3.04 (1H, dd,  $J = 14.6, 4.0$  Hz), 3.71 (1H, d,

J = 3.4 Hz), 4.62-4.80 (1H, m), 5.00-5.08 (1H, m), 5.60-6.20 (2H, m), 6.23 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.84-7.20 (10H, m), 7.20-7.38 (1H, m), 7.48 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.64-7.76 (1H, m), 8.16-8.24 (1H, m).

IR $\nu$   $\text{max}^{\text{KBr}}$ : 1644, 1590, 1507, 1468, 1429.

mp 160-161°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 67.32; H, 4.98; N, 4.62

Found: C, 67.09; H, 4.96; N, 4.56.

#### 【0391】実施例259

4-フルオロ-N-[1-(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-[4-(ビリジン-2-イルオキシ)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-1-ナフトアミド

(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-[4-(ビリジン-2-イルオキシ)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカルバミン酸tert-ブチル (500 mg, 0.93ミリモル) にトリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え、0°C で10分攪拌した。反応液を飽和重曹水で中和し、酢酸エチル (30 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物のアセトニトリル (20 ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (177 mg, 0.93ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (268 mg, 1.40ミリモル) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (143 mg, 0.93ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (150 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4: 1-1: 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (312 mg, 55%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.88 (1H, dd, J = 14.4, 10.8 Hz), 3.11 (1H, dd, J = 14.4, 4.2 Hz), 3.59 (1H, s), 4.76-4.90 (1H, m), 5.08 (1H, s), 5.88 (1H, t, J = 5.1, 2.7 Hz), 6.05 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.10-7.22 (6H, m), 7.22-7.38 (1H, m), 7.40-7.60 (4H, m), 7.64-7.74 (1H, m), 7.84 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.14-8.20 (1H, m).

IR $\nu$   $\text{max}^{\text{KBr}}$ : 1715, 1644, 1597, 1508, 1468, 1431.

mp 176-177°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5\text{F}_4 \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ : C, 63.26; H, 4.34; N, 4.47

Found: C, 63.41; H, 4.07; N, 4.57.

#### 【0392】実施例260

(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-[4-(ビリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカルバミン酸tert-ブチル

1) 4-(ビリジン-3-イルオキシ)安息香酸ベンジル

4-ヒドロキシ安息香酸ベンジル (25.0 g, 110ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (60 ml)

1) 溶液にtert-ブチルカルビウム (12.3 g, 110ミリモル) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧留去後、3-プロモリジン (25.0 g, 110ミリモル) および銅粉末 (1.76 g, 27.2ミリモル) およびN, N-ジメチルホルムアミド (80 ml)

1) を加え、120°Cで8時間攪拌した。反応液をセライトを用いてろ過後、ろ液を減圧留去した。残留物に水 (500 ml) を加え酢酸エチル (500 ml) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10: 1-2: 1) で精製し、目的物 (18.0 g, 54%, 粗製) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.36 (2H, s), 6.96-7.06 (2H, m), 7.26-7.50 (7H, m), 8.04-8.12 (2H, m), 8.46 (2H, br s).

IR $\nu$   $\text{max}^{\text{KBr}}$ : 1717, 1605, 1574, 1505, 1474, 1424.

2) 4-(ビリジン-3-イルオキシ)安息香酸

4-(ビリジン-3-イルオキシ)安息香酸ベンジル (18.0 g, 59.0ミリモル) のエタノール (300 ml)

1) 溶液に10%パラジウム/炭素 (50%含水, 2.0 g) を加え、水素気流下、80°Cで終夜攪拌した。反応液をセライトを用いてろ過し、ろ液を濃縮した。残留物をエタノール-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (11.2 g, 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7.10 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.42-7.66 (2H, m), 7.98 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.47 (2H, s).

IR $\nu$   $\text{max}^{\text{KBr}}$ : 1690, 1597, 1574.

mp 204-205°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$ : C, 66.97; H, 4.22; N, 6.51

Found: C, 66.88; H, 4.15; N, 6.42.

3) 3-オキソ-3-[4-(ビリジン-3-イルオキシ)フェニル]プロパノ酸ベンジル

4-(ビリジン-3-イルオキシ)安息香酸 (11.2 g, 52.0ミリモル) のテトラヒドロフラン (160 ml) にN, N'-カルボニルジイミダゾール (9.2 g, 57.3ミリモル) を加え、3時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、マロン酸モノベンジルマ

グネシウム塩(11.7g, 28.6ミリモル)を加え、2時間加熱還流した。反応液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、目的物(14.1g, 78%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 4.02 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.94-7.08 (2H, m), 7.30-7.48 (6H, m), 7.90-7.96 (2H, m), 8.40-8.52 (3H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1740, 1682, 1601, 1574, 1505, 1473, 1424.

4) 3-オキソ-3-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸ベンジル

[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]メタノール(4.97g, 22.2ミリモル)の酢酸エチル(100ml)溶液に塩化メタンスルホン(1.87ml, 24.2ミリモル)およびトリエチルアミン(3.65ml, 2.6ミリモル)を加え、室温で2時間攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧留去しメシル体で調製した。3-オキソ-3-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]プロパン酸ベンジル(7g, 2.0ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン(80ml)溶液に水素化ナトリウム(806mg, 6.0%油性, 2.0ミリモル)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に先に調製したメシル体の1, 2-ジメトキシエタン(10ml)溶液を滴下し、反応液を60℃にて終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、飽和重曹水で中和し、酢酸エチル(300ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し目的物(6.0g, 54%, 粗製)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 3.35 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.60 (1H, t, J = 7.6 Hz), 5.08 (2H, s), 5.88 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.90-7.40 (13H, m), 7.86-7.98 (2H, m), 8.40-8.52 (2H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1740, 1684, 1601, 1574, 1505, 1473, 1424.

5) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸ベンジル

塩化亜鉛(2.95g, 21.6ミリモル)のジエチルエーテル(100ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(1.64g, 4.3ミリモル)を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液に3-オキソ-3-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸ベンジル(6.0g, 1.0.8ミリモ

ル, 粗製)のジエチルエーテル(50ml)溶液を0℃にて加えて30分攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えて反応を止め、飽和重曹水で中和後、更に水(200ml)を加え、酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物(3.13g, 73%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 2.92-3.14 (4H, m), 4.86 (2H, d, J = 3.3 Hz), 5.03 (1H, s), 5.88 (1H, tt, J = 53.1, 3.0 Hz), 6.90-7.08 (7H, m), 7.18-7.32 (6H, m), 7.36 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.34-8.40 (2H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1730, 1611, 1576, 1507, 1478, 1451, 1426.

mp 120-122°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$ : C, 64.86; H, 4.54; N, 2.52.

Found: C, 64.91; H, 4.75; N, 2.56.

6) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸

(2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸ベンジル(3.00g, 5.38ミリモル)のエタノール(200ml)溶液に、1.0%パラジウム/炭素(50%含水, 300mg)を加え、1気圧水素気流下で1時間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、ろ液を濃縮して目的物(2.8g, 100%, 粗製)を得た。

本化合物は粗製のまま次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 2.92-3.10 (3H, m), 5.05 (1H, m), 5.88 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.96-7.16 (5H, m), 7.20-7.48 (5H, m), 8.20-8.32 (2H, m).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1711, 1611, 1578, 1507, 1480, 1427.

7) (4RS, 5SR)-5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサグリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸(2.83g, 6.08ミリモル, 粗製)のテトラヒドロフラン(100ml)溶液に、ジフェニルホスホリルアジド(1.44ml, 6.69ミリモル)とトリエチルアミン(1.27ミリモル, 9.12ミリモル)を加え、1時間加熱還流した。反応液を放冷後、水(100ml)を加えて酢酸エチル(100ml×2)で抽出

した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1-1：1）で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物（3.56 g, 7.3%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.24-2.42 (2H, m), 4.22-4.32 (1H, m), 5.12-5.22 (1H, m), 5.80 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 53.1, 2.7 Hz), 6.89 (1H, s), 6.96 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.00-7.18 (3H, m), 7.36-7.40 (5H, m), 8.18-8.24 (2H, m).  
IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ : 1759, 1613, 1576, 1508, 1478, 1424.

mp 123-124°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_4$ : C, 59.74; H, 3.92; N, 6.06

Found: C, 59.60; H, 3.85; N, 6.11.

8) (4RS, 5SR)-5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (4RS, 5SR)-5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (4RS, 5SR)-5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (1.80 g, 3.89ミリモル) のアセトニトリル (40 ml) 溶液に二炭酸 tert-ブチル (1.02 g, 4.67ミリモル) および 4-N, N-ジメチルピリジン (4.7 mg, 0.39ミリモル) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水 (100 ml) を加え、酢酸エチル (100 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1-1：1）で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (1.87 g, 8.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.51 (9H, s), 2.65 (1H, dd, J = 14.2, 8.8 Hz), 2.93 (1H, dd, J = 14.2, 4.4 Hz), 4.76-4.88 (1H, m), 5.69 (1H, d, J = 7.0 Hz), 5.91 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.58 (1H, s), 6.66 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.84-7.04 (3H, m), 7.08-7.20 (3H, m), 7.26-7.36 (2H, m), 8.36-8.44 (2H, m).  
IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ : 1819, 1721, 1613, 1578, 1508, 1476, 1424.

mp 146-147°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}_4$ : C, 59.79; H, 4.66; N, 4.98

Found: C, 59.83; H, 4.65; N, 4.84.

9) (1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジ

ル]エチルカルバミン酸 tert-ブチル

(4RS, 5SR)-2-オキシ-5-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (1.70 g, 3.02ミリモル) のメタノール (10 ml) に 0.5 規定水酸化ナトリウムのメタノール溶液 (7.26 ml, 3.63ミリモル) を加え室温で1時間攪拌した。反応液に水 (100 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物 (1.39 g, 8.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.35 (9H, s), 2.60-2.84 (2H, m), 3.45 (1H, s), 4.02-4.16 (1H, m), 4.63 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.93 (1H, s), 5.90 (1H, tt, J = 52.8, 3.0 Hz), 6.96-7.10 (5H, m), 7.24-7.34 (3H, m), 7.41 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.34-8.44 (2H, m).  
IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ : 1698, 1576, 1505, 1478.

mp 123-124°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_5$ : C, 60.44; H, 5.26; N, 5.22

Found: C, 60.24; H, 5.45; N, 5.15.

[0393] 実施例 261

N-1 (1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカルバミン酸 tert-ブチル (500 mg, 0.93ミリモル) にトリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え、0°C で10分攪拌した。反応液を飽和重曹水で中和し、酢酸エチル (30 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去した。残留物のアセトニトリル (20 ml) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 (175 mg, 0.93ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (268 mg, 1.40ミリモル) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物 (143 mg, 0.93ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (150 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1-酢酸エチル）で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (31

7 mg, 5.6%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.90-2.08 (2H, m), 2.10-2.28 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.81 (1H, dd, J = 14.8, 10.2 Hz), 3.02 (1H, dd, J = 14.8, 4.0 Hz), 3.97 (1H, s), 4.60-4.90 (1H, m), 5.00-5.08 (1H, m), 5.60-6.1 (s), 6.21 (1H, d, J = 11.8 Hz), 6.90-7.20 (8 H, m), 7.20-7.40 (3H, m), 7.40-7.52 (2H, m), 8.35 (2H, s).

IR<sub>max</sub><sup>25</sup> cm<sup>-1</sup>: 1642, 1613, 1576, 1505, 1478, 1426.

mp 133-134°C

Anal. Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>F<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 67.12; H, 5.00; N, 4.60

Found: C, 66.98; H, 4.85; N, 4.61.

#### [0394] 実施例262

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-1-ナフトアミド (1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカルバミン酸ヒート-ブチル (500 mg, 0.93ミリモル) にトリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え、0°C で10分攪拌した。反応液を飽和重曹水で中和し、酢酸エチル (30 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物のアセトニトリル (20 ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (177 mg, 0.93ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (268 mg, 1.40ミリモル) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (143 mg, 0.93ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (150 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4: 1-1: 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (347 mg, 61%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.89 (1H, dd, J = 14.6, 10.6 Hz), 3.12 (1H, dd, J = 14.6, 4.0 Hz), 3.59 (1H, s), 4.70-4.90 (1H, m), 5.14 (1H, s), 5.91 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 6.00 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.90-7.65 (14H, m), 7.88 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.11 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.41 (2H, brs).

IR<sub>max</sub><sup>25</sup> cm<sup>-1</sup>: 1642, 1626, 1582, 1505, 1480, 1426.

mp 183-184°C

Anal. Calcd for C<sub>33</sub>H<sub>26</sub>F<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 65.13; H, 4.14;

N, 4.60

Found: C, 65.03; H, 4.01; N, 4.35.

#### [0395] 実施例263

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-1-ナフトアミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール (300 mg, 0.83ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (156 mg, 0.83ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (239 mg, 1.25ミリモル) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (127 mg, 0.83ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4: 1-2: 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (283 mg, 64%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.85 (1H, dd, J = 14.6, 10.6 Hz), 3.03 (1H, dd, J = 14.6, 4.4 Hz), 3.60 (1H, d, J = 3.8 Hz), 4.68-4.86 (1H, m), 5.10-5.20 (1H, m), 5.88 (1H, tt, J = 53.0, 3.0 Hz), 5.99 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.92-7.60 (12H, m), 7.84 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.08 (1H, d, J = 7.8 Hz).

IR<sub>max</sub><sup>25</sup> cm<sup>-1</sup>: 1642, 1626, 1601, 1590, 1539.

mp 175-176°C

Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>F<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·0.1H<sub>2</sub>O: C, 62.83; H, 3.99; N, 2.62

Found: C, 62.62; H, 3.79; N, 2.52.

#### [0396] 実施例264

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-1-ナフトアミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール (300 mg, 0.79ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (151 mg, 0.79ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (228 mg, 1.19ミリモル) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (122 mg, 0.79ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液

を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1酢酸エチル）で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物（1.63mg, 3.7%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.84 (1H, dd,  $J = 14.4, 10.8$  Hz), 3.01 (1H, dd,  $J = 14.4, 4.2$  Hz), 3.73 (1H, d,  $J = 3.9$  Hz), 4.68-4.80 (1H, m), 5.06-5.12 (1H, m), 5.88 (1H, tt,  $J = 52.8, 3.0$  Hz), 6.02 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 6.92-7.00 (1H, m), 7.06 (1H, s), 7.08-7.18 (3H, m), 7.24-7.40 (4H, m), 7.40-7.58 (3H, m), 7.80 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.07 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ : 1642, 1626, 1601, 1537.

mp 177-178°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{ClF}_5\text{NO}_3$ : C, 61.15; H, 3.85; N, 2.55

Found: C, 61.09; H, 3.70; N, 2.49.

【0397】実施例265

4-フルオロ-N-(1RS, 2SR)-2-(2-フルオロビロジジン-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル-1-ナフトアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(2-フルオロビロジジン-4-イル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール (194mg, 0.54ミリモル) のアセトニトリル (200ml) 溶液に 4-フルオロナフタレンカルボン酸 (101mg, 0.54ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩 (154mg, 0.80ミリモル) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (82mg, 0.54ミリモル) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1酢酸エチル）で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (189mg, 6.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.80-3.02 (2H, m), 4.39 (1H, s), 4.62-4.80 (1H, m), 5.18 (1H, s), 5.60-6.20 (1H, m), 6.27 (1H, d,  $J = 7.4$  Hz), 6.90-7.20 (6H, m), 7.20-7.40 (2H, m), 7.42-7.62 (2H, m), 7.88 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.02-8.20 (2H, d,  $J = 6.2$  Hz).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ : 1642, 1615, 1601, 1585.

mp 170-171°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ : C, 60.27; H, 3.82; N, 5.21

Found: C, 60.04; H, 3.63; N, 5.20.

【0398】実施例266

4-フルオロ-N-(1RS, 2RS)-2-(2-フルオロビロジジン-2-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル-1-ナフトアミド

(1RS, 2RS)-2-アミノ-1-(2-フルオロビロジジン-2-イル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール・塩酸塩 (300mg, 0.75ミリモル) のアセトニトリル (200ml) 溶液に 4-フルオロナフタレンカルボン酸 (141mg, 0.75ミリモル)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩 (216mg, 1.13ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (115mg, 0.75ミリモル) および トリエチルアミン (1.03ml, 0.75ミリモル) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1酢酸エチル）で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (306mg, 7.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.82 (1H, dd,  $J = 14.4, 5.0$  Hz), 3.02 (1H, dd,  $J = 14.4, 9.8$  Hz), 4.67 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz), 4.80-4.96 (1H, m), 5.10-5.20 (1H, m), 5.88 (1H, tt,  $J = 53.0, 3.0$  Hz), 6.42 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.89 (1H, dd,  $J = 8.2, 2.6$  Hz), 7.00-7.20 (4H, m), 7.20-7.40 (2H, m), 7.40-7.62 (3H, m), 7.78-7.94 (1H, m), 7.97 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ : 1642, 1626, 1603, 1578, 1535, 1454.

mp 185-186°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3$ : C, 60.68; H, 3.77; N, 5.24

Found: C, 60.40; H, 3.61; N, 5.14.

【0399】実施例267

4-フルオロ-N-(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-フェノキシフェニル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル-1-ナフトアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フェノキシフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール (300mg, 0.69ミリモル) のアセトニトリル (200ml) 溶液に 4-フルオロナフタレンカルボン酸 (131mg, 0.69ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩 (198mg, 1.03ミリモル) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (105mg, 0.69ミリモル) を



加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1-酢酸エチル)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(286mg, 6.8%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.85 (1H, dd, J = 14.4, 10.8 Hz), 3.10 (1H, dd, J = 14.4, 4.2 Hz), 3.41 (1H, d, J = 3.0 Hz), 4.72-4.86 (1H, m), 5.04-5.10 (1H, m), 5.88 (1H, tt, J = 52.8, 3.0 Hz), 5.95 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.94-7.04 (5H, m), 7.06-7.20 (5H, m), 7.28-7.40 (3H, m), 7.40-7.60 (4H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.1 Hz).

IR<sub>ν</sub> max<sup>cm<sup>-1</sup></sup>: 1644, 1626, 1599, 1590, 1537, 1508, 1489.

mp 155-156°C

Anal. Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 67.21; H, 4.31; N, 2.31.

Found: C, 67.02; H, 4.27; N, 2.21.

【0400】実施例268

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-エチル]-3-[(トリフルオロメチル)チオ]ベンジル]プロパン酸エチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンズレン-1-カルボキサミド  
1) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[3-(トリフルオロメチル)チオ]ベンジル]プロパン酸エチル

3-[[(トリフルオロメチル)チオ]ベンジル]アルコール(4.82g, 23.1ミリモルの)酢酸エチル(60ml)溶液に塩化メタンスルホニル(2.92g, 25.5ミリモル)およびトリエチルアミン(3.87ml, 27.8ミリモル)を加え、室温で2時間攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧留去しメシル体を調整した。3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル(4.87g, 23.2ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン(50ml)溶液に水素化ナトリウム(0.93g, 6.0%油性, 23.2ミリモル)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液をメシル体で調整したメシル体の1, 2-ジメトキシエタン(10ml)溶液を滴下し、反応液を室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、飽和重曹水で中和し、酢酸エチル(300ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物(5.67g, 6.1%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.12 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.26-7.42 (2H, m), 4.11 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.56 (1H, t,

J = 7.5 Hz), 7.06-7.16 (2H, m), 7.26-7.38 (2H, m),

7.44-7.54 (2H, m), 7.94-8.02 (2H, m).

IR<sub>ν</sub> max<sup>cm<sup>-1</sup></sup>: 1738, 1688, 1599, 1508.

mp 72-73°C

Anal. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub> S: C, 57.00; H, 4.03

Found: C, 56.99; H, 4.06.

2) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-[(トリフルオロメチル)チオ]ベンジル]プロパン酸エチル

塩化亜鉛(3.74g, 27.4ミリモル)のジエチルエーテル(100ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(2.08g, 54.8ミリモル)を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[3-[(トリフルオロメチル)チオ]ベンジル]プロパン酸エチル(5.5g, 13.7ミリモル)のジエチルエーテル(50ml)溶液を0°Cにて加えて30分攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えて反応を止め、飽和重曹水で中和後、更に水(200ml)を加え、酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、目的物(5.40g, 9.8%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.88-3.10 (4H, m), 3.87 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.02 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.98-7.12 (2H, m), 7.18-7.52 (6H, m).

IR<sub>ν</sub> max<sup>cm<sup>-1</sup></sup>: 1725, 1605, 1510.

3) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-[(トリフルオロメチル)チオ]ベンジル]プロパン酸

(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-[(トリフルオロメチル)チオ]ベンジル]プロパン酸エチル(5.30g, 13.17ミリモル)のメタノール(150ml)溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液(13.2ml, 2.64ミリモル)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮後、1規定塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物(3.98g, 8.1%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.90-3.10 (3H, m), 5.07 (1H, s), 6.98-7.10 (2H, m), 7.12-7.42 (5H, m), 7.47 (1H, d, J = 7.4 Hz).

IR<sub>ν</sub> max<sup>cm<sup>-1</sup></sup>: 1712, 1607.

mp 121-122°C

Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> SF<sub>3</sub>: C, 54.54; H, 3.77

Found: C, 54.58; H, 3.80.

5) (1RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)

ル)-4-(3-(トリフルオロメチル)チオ)ベンジル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン  
(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(トリフルオロメチル)チオ]ベンジル-プロパン酸 (3.9g, 10.42ミリモルの)のテトラヒドロフラン (150ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (2.47ml, 11.5ミリモル) を加え、1時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1-酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (3.45g, 8.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 2.31 (1H, d, J = 3.0 Hz), 2.35 (1H, s), 4.20-4.34 (1H, m), 5.13 (1H, hrs), 5.79 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.04-7.20 (3H, m), 7.20-7.44 (4H, m), 7.54 (1H, d, J = 7.6 Hz).

$\text{IR}\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}\text{cm}^{-1}$ : 1755, 1609, 1595, 1514.

mp 132-133°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_5\text{SF}_6$ : C, 54.98; H, 3.53; N, 3.77

Found: C, 55.28; H, 3.47; N, 3.98.

6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(トリフルオロメチル)チオ]フェニル]プロパン-1-オール  
(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(3-(トリフルオロメチル)チオ)ベンジル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (1.30g, 3.50ミリモルの)のエタノール (3ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.31ml, 10.5ミリモル) を加え、80°Cにて4時間攪拌した。反応液に水 (20ml) を加え、酢酸エチル (50ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去して目的物 (0.8g, 7.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.80-2.30 (2H, m), 2.42 (1H, dd, J = 13.6, 10.2 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 14.0, 2.6 Hz), 3.20-3.40 (1H, m), 4.69 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.00-7.20 (2H, m), 7.20-7.56 (6H, m).

$\text{IR}\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}\text{cm}^{-1}$ : 1752, 1605, 1508, 1476.

7) N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(トリフルオロメチル)チオ]ベンジル]エチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンテン-1-カルボキサミド  
(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(トリフルオロメチル)チオ]フェニル]プロパン-1-オール (450mg, 1.51ミリモルの)のアセトニトリル (20ml) 溶液に6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 (284mg, 1.51ミリモル) および1-エチル

3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩 (435mg, 2.27ミリモル) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (231mg, 1.51ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1-酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (396mg, 5.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.90-2.08 (2H, m), 2.12-2.24 (2H, m), 2.60-2.72 (2H, m), 2.81 (1H, dd, J = 14.7, 10.5 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 14.7, 4.2 Hz), 3.52 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.62-4.74 (1H, m), 5.00-5.08 (1H, m), 5.77 (1H, d, J = 8.7 Hz), 5.88-5.96 (1H, m), 6.19 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.90-7.00 (1H, m), 7.00-7.20 (4H, m), 7.30-7.60 (6H, m).

$\text{IR}\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}\text{cm}^{-1}$ : 1638, 1512.

mp 163-164°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ : C, 65.23; H, 4.89; N, 2.72; S, 6.22

Found: C, 65.02; H, 5.02; N, 2.79; S, 6.22.

【0401】実施例269

4-フルオロ-N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(トリフルオロメチル)チオ]ベンジル]エチル)-1-ナフトアミド  
(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(トリフルオロメチル)チオ]フェニル]プロパン-1-オール (450mg, 1.51ミリモルの)のアセトニトリル (20ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (287mg, 1.51ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩 (435mg, 2.27ミリモル) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (231mg, 1.51ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (100ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1-酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (447mg, 5.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 2.85 (1H, dd, J = 15.2, 10.8 Hz), 3.04 (1H, dd, J = 15.0, 3.9 Hz), 3.43 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.70-4.82 (1H, m), 5.04-5.10 (1H, m), 5.98 (1H, d, J = 9.3 Hz), 6.92-7.02 (1H, m), 7.02-7.12 (3H, m), 7.30-7.58 (8H, m), 7.77 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.4 Hz).

$\text{IR}\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}\text{cm}^{-1}$ : 1642, 1626, 1601, 1537, 1512.

mp 192-193°C

Anal. Calcd for  $C_{17}H_{20}F_8NO_2$ : S: C, 62.66; H, 3.90; N, 2.71; F, 5.62

Found: C, 62.56; H, 3.86; N, 2.66; F, 5.634

## 【0402】実施例270

N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-6-イル)メチル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ

[a] [7] アンメレン-1-カルボキサミド

1) 2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-6-カルボン酸

2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-6-カルボニトリル (5.0 g, 21.44ミリモル) の酢酸 (20 ml) 溶液に濃塩酸 (20 ml) を加え、終夜加熱還流した。反応液を濃縮後、析出した結晶をろ取り、水で洗浄し、目的物 (4.76 g, 8.8%) を得た。

 $^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.26 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.90-8.00 (2H, m), 11.00-11.80 (1H, br). $IR_{max}^{KBr}$   $cm^{-1}$ : 1726, 1701, 1624, 1597, 1508.

mp 103-104°C

Anal. Calcd for  $C_{16}H_{14}O_4F_6$ : C, 42.88; H, 1.60

Found: C, 43.13; H, 1.60.

2) (2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-6-イル) メタノール

水素化リチウムアルミニウム (1.40 g, 36.89

ミリモル) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に

2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-6-カルボン酸 (4.65 g, 1

8.44ミリモル) を0°Cにて徐々に加えた。反応液を

0°Cにて10分攪拌後、1規定水酸化ナトリウム水溶液

を加えた。不溶物をセライトでろ過後、ろ液を濃縮し

た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサ

ン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、目的物 (3.54 g, 8.1%) を得た。

 $^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.87 (1H, t, J = 6.0 Hz), 4.69 (2

H, d, J = 6.0 Hz), 7.08-7.20 (3H, m).

 $IR_{max}^{KBr}$   $cm^{-1}$ : 1611, 1510, 1441.

3) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-

[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-6-イル)メチル]プロパ

ン酸エチル

(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-6-イル) メタノール (3.48 g, 14.6

ミリモル) の酢酸エチル (100 ml) 溶液に塩化メタンスルホニル (1.25 ml, 1

6.11ミリモル) およびトリエチルアミン (3.05 ml, 12.9

ミリモル) を加え、室温で2時間攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧留去しメシル体を調製

した。3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロパ

ン酸エチル (3.07 g, 14.6ミリモル) の1, 2-

ジメトキシエタン (20 ml) 溶液に水素化ナトリウム

(0.58 g, 60%油性, 14.6ミリモル) を加

え、室温で1時間攪拌した。反応液に先に調製したメ

シル体の1, 2-ジメトキシエタン (10 ml) 溶液を滴

下し、反応液を室温にて終夜攪拌した。反応液を1規定

塩酸で酸性とした後、飽和重曹水で中和し、酢酸エチ

ル (300 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩

水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧

留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ

イー (ヘキサ: 酢酸エチル = 4:1) で精製し酢酸エチ

ル-ヘキサ: 酢酸エチル = 4:1) で再結晶させて目的物 (4.49 g, 7

1%) を得た。

 $^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.12 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.30 (2

H, d, J = 7.5 Hz), 4.11 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.51

(1H, t, J = 7.5 Hz), 7.03 (3H, s), 7.08-7.20 (2H,

m), 7.96-8.04 (2H, m).

 $IR_{max}^{KBr}$   $cm^{-1}$ : 1736, 1688, 1599, 1508.

mp 83-84°C

Anal. Calcd for  $C_{26}H_{15}O_5F_6$ : C, 55.82; H, 3.51

Found: C, 55.87; H, 3.42.

4) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニ

ル)-3-ヒドロキシ-2-[(2, 2, 3, 3-テトラ

フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-6-

イル)メチル]プロパノ酸エチル

塩化亜鉛 (2.79 g, 20.5ミリモル) のジエチル

エーテル (100 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム

(1.55 g, 40.9ミリモル) を加えて室温で30

分攪拌した。不溶物をろ取り、ろ液に3-(4-フルオロ

フェニル)-3-オキソ-2-[(2, 2, 3, 3-テトラ

フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-

6-イル)メチル]プロパノ酸エチル (4.4 g, 1

0.2ミリモル) のジエチルエーテル (50 ml) 溶液

を0°Cにて加えて30分攪拌した。反応液に1規定塩酸

を加えて反応を止め、飽和重曹水で中和後、更に水 (2

00 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml  $\times$  2) で抽

出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥

(無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去し目的物 (4.4

0 g, 10.0%) を得た。

 $^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.95 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.84-3.0

2 (4H, m), 3.80-4.00 (2H, m), 4.96-5.04 (1H, m),

6.84-6.90 (2H, m), 6.96-7.10 (3H, m), 7.30-7.40 (2

H, m).

 $IR_{max}^{KBr}$   $cm^{-1}$ : 1725, 1607, 1510.Anal. Calcd for  $C_{26}H_{17}O_5F_6$ : C, 55.56; H, 3.96

Found: C, 55.33; H, 3.97.

5) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニ

ル)-3-ヒドロキシ-2-[(2, 2, 3, 3-テトラ

フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-6-

イル)メチル]アロバン酸

(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)メチル]アロバン酸エチル (4, 20g, 9.71ミリモル)のメタノール(20ml)溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液(9.7ml, 19.4ミリモル)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮後、1規定塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物を酢酸エチルヘキサンから再結晶させて目的物(3.50g, 8.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 2.84-3.10 (3H, m), 5.08 (1H, s), 6.80-6.92 (2H, m), 6.92-7.12 (3H, m), 7.26-7.42 (2H, m)。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1752, 1676。

mp 90-91°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{F}_5$ : C, 53.48; H, 3.24

Found: C, 53.48; H, 3.18。

6) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)メチル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン  
(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)メチル]アロバン酸(3.3g, 8.16ミリモル)のテトラヒドロフラン(120ml)溶液に、ジフェニルホスホリアジド(1.94ml, 8.98ミリモル)とトリエチルアミン(1.71ml, 12.2ミリモル)を加え、1時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、酢酸エチルヘキサンから再結晶させて、目的物(2.74g, 8.4%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 2.20-2.40 (2H, m), 4.18-4.30 (1H, m), 5.28 (1H, brs), 5.79 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.77 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.00-7.20 (3H, m), 7.20-7.40 (2H, m)。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1751, 1736, 1611, 1513。

mp 191-192°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_5$ : C, 53.88; H, 3.01; N, 3.49

Found: C, 54.06; H, 3.22; N, 3.60。

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)アロバン-1-オール  
(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-

[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)メチル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(1.50g, 3.74ミリモル)のエタノール(10ml)溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液(1.40ml, 11.2ミリモル)を加え、80°Cにて終夜攪拌した。反応液に水(20ml)を加え、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物を酢酸エチルヘキサンから再結晶させて目的物(0.81g, 5.8%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 1.00-1.60 (2H, br), 2.36 (1H, dd, J = 14.0, 10.2 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 14.0, 2.8 Hz), 3.18-3.30 (1H, m), 4.62 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.90-7.00 (2H, m), 7.00-7.14 (3H, m), 7.30-7.42 (2H, m)。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1605, 1508, 1279, 1219。

mp 87-88°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_5$ : C, 54.41; H, 3.76; N, 3.73

Found: C, 54.40; H, 3.66; N, 3.66。

8) N-{(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)メチル]エチル}-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンダレン-1-カルボキサミド  
(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)アロバン-1-オール(250mg, 0.67ミリモル)のアセトニトリル(20ml)溶液に、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキシ酸(125mg, 0.67ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(191mg, 1.00ミリモル)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(102mg, 0.67ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、酢酸エチルヘキサンから再結晶させて、目的物(257mg, 6.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 1.90-2.10 (2H, m), 2.12-2.26 (2H, m), 2.60-2.74 (3H, m), 2.79 (1H, dd, J = 14.6, 10.2 Hz), 2.95 (1H, dd, J = 14.6, 4.4 Hz), 3.35 (1H, d, J = 3.8 Hz), 4.50-4.70 (1H, m), 4.98-5.08 (1H, m), 5.78 (1H, d, J = 8.8 Hz), 5.84-6.00 (1H, m), 6.19 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.90-7.20 (3H, m), 7.38-7.50 (2H, m)。

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ : 1636, 1607, 1510.

mp 184-185°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{F}_6$ : C, 63.85; H, 4.43; N, 2.57

Found: C, 63.79; H, 4.70; N, 2.64.

#### 【0403】実施例271

4-フルオロ-N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-6-イル)メチル]エチル-1-ナフトアミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-6-イル)プロパン-1-オール (250 mg, 0.67ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に4-フルオロナフタレンカルボン酸 (127 mg, 0.67ミリモル) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩 (191 mg, 1.00ミリモル) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (102 mg, 0.67ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (290 mg, 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.84 (1H, dd,  $J = 14.6, 10.6$  Hz), 3.02 (1H, dd,  $J = 14.6, 4.0$  Hz), 3.27 (1H, s), 4.6-4.82 (1H, m), 5.09 (1H, s), 6.04 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 6.90-7.22 (7H, m), 7.36-7.66 (4H, m), 7.77 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.01 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz).

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ : 1642, 1626, 1603, 1534, 1512.

mp 193-194°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_6\text{F}_6$ : C, 61.43; H, 3.50; N, 2.56

Found: C, 61.32; H, 3.57; N, 2.58.

#### 【0404】実施例272

N-[(1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブチルペンジ-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a][7]アンメレン-1-カルボキサミド] 2-(4-tert-ブチルペンジ-3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル (4-tert-ブチルフェニル)メタノール (14.1 g, 86.0ミリモル) の酢酸エチル (200 ml) 溶液に塩化メタンスルホニル (7.47 ml, 94.6ミリモル) およびトリethylアミン (18.0 ml, 129ミリモル) を加え、室温で2時間攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧留去しメチル体を調製した。3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル

(19.5 g, 86.0ミリモル) の1, 2-ジメトキシエタン (100 ml) 溶液に水素化ナトリウム (3.44 g, 60%油性, 86.0ミリモル) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に先に調製したメチル体の1, 2-ジメトキシエタン (10 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温で終夜攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (300 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し目的物 (3.1 g, 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.13 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 1.28 (9H, s), 3.29 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 4.11 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz), 4.54 (1H, t,  $J = 7.4$  Hz), 7.08-7.18 (2H, m), 7.22-7.44 (3H, m), 7.48-7.56 (1H, m), 7.81 (1H, dt,  $J = 7.6, 1.6$  Hz), 7.89 (1H, t,  $J = 1.8$  Hz). IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ : 1738, 1694, 1570.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClO}_3 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ : C, 70.53; H, 6.77

Found: C, 70.38; H, 7.02.

2) (2RS, 3RS)-2-(4-tert-ブチルペンジ-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパン酸エチル

塩化亜鉛 (2.3 g, 16.3ミリモル) のジエチルエーテル (500 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (12.4 g, 32.7ミリモル) を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に2-(4-tert-ブチルペンジ-3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル (30.5 g, 81.8ミリモル) のジエチルエーテル (200 ml) 溶液を0°Cにて加えて30分攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えて反応を止め、更に水 (200 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml  $\times$  2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去し目的物 (26.8 g, 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 1.27 (9H, s), 2.80-3.00 (3H, m), 3.14 (1H, d,  $J = 3.0$  Hz), 3.80-4.00 (2H, m), 4.96-5.04 (2H, m), 7.01 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.18-7.30 (5H, m), 7.41 (1H, s). IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ : 1728, 1713, 1597, 1574.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClO}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 68.83; H, 7.34

Found: C, 68.71; H, 7.32.

3) (2RS, 3RS)-2-(4-tert-ブチルペンジ-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパン酸エチル (2RS, 3RS)-2-(4-tert-ブチルペンジ-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパン酸エチル (26.5 g, 70.7ミリモル) のメタノ

ール(200ml)溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液(70ml, 14.0ミリモル)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮後、1規定塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチル(500ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物(15.0g, 59%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.28 (9H, s), 2.80-3.10 (3H, m), 5.08 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.00 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.20-7.30 (5H, m), 7.41 (1H, s).

IR ν<sub>max</sub><sup>B</sup>: 1713, 1599, 1576.

mp 117-118°C

Anal. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>ClO<sub>3</sub>: C, 69.26; H, 6.68

Found: C, 69.18; H, 6.68.

4) (4RS, 5SR)-4-(4-tert-ブチルベンジル)-5-(3-クロロフェニル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-2-(4-tert-ブチルベンジル)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパン酸(14.5g, 40.6ミリモル)のテトラヒドロフラン(400ml)溶液に、ジフェニルホスホリアジド(9.63ml, 44.7ミリモル)とトリエチルアミン(8.50ml, 60.9ミリモル)を加え、1時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧留去した。残留物に水(500ml)を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフランで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物を酢酸エチルで洗浄し、目的物(9.6g, 69%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.29 (9H, s), 2.04-2.36 (2H, m), 4.16-4.30 (1H, m), 5.03 (1H, brs), 5.76 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.96 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.24-7.40 (6H, m).

IR ν<sub>max</sub><sup>B</sup>: 1734.

mp 215-216°C

Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>: C, 69.86; H, 6.45; N, 4.07

Found: C, 69.65; H, 6.46; N, 4.10.

5) (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(3-クロロフェニル)プロパン-1-オール

(4RS, 5SR)-4-(4-tert-ブチルベンジル)-5-(3-クロロフェニル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン(9.50g, 27.6ミリモル)のエタノール(70ml)溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液(17.3ml, 138ミリモル)を加え、80°Cにて終夜攪拌した。反応液に水(20ml)を加え、酢酸エチル(500ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減

圧留去し、目的物(8.82g, 100%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.30 (9H, s), 2.31 (1H, dd, J = 4.0, 10.6 Hz), 2.73 (1H, dd, J = 14.0, 3.4 Hz), 3.22-3.34 (1H, m), 4.67 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.24-7.36 (5H, m), 7.42 (1H, s).

IR ν<sub>max</sub><sup>B</sup>: 1597, 1574, 1512, 1474.

6) N-[(1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[7a]

[7]アンタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(3-クロロフェニル)プロパン-1-オール(355mg, 1.17ミリモル)のアセトニトリル(200ml)溶液に6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[7a]シクロヘプテン-1-カルボン酸(220mg, 1.17ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(336mg, 1.76ミリモル)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物(179mg, 1.17ミリモル)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸

マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1-2:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(348mg, 64%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.30 (9H, s), 1.90-2.08 (2H, m), 2.10-2.24 (2H, m), 2.60-2.78 (3H, m), 2.96 (1H, d, J = 14.4, 4.8 Hz), 4.35 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.60-4.76 (1H, m), 4.98-5.06 (1H, m), 5.67 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.88-6.02 (1H, m), 6.28 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 7.4, 1.4 Hz), 6.98-7.18 (4H, m), 7.20-7.38 (8H, m), 7.47 (1H, s).

IR ν<sub>max</sub><sup>B</sup>: 1633, 1514.

mp 142-143°C

Anal. Calcd for C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>: C, 76.29; H, 7.02; N, 2.87

Found: C, 76.19; H, 7.15; N, 2.83.

【0405】実施例273

N-[(1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(3-クロロフェニル)プロパン-1-オール(355mg, 1.17ミリモル)のアセトニトリル(200ml)溶液に4-フルオロナフトレンカルボン酸(223mg, 1.17ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(336mg, 1.76ミリモル)および1-

ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (179 mg, 1.17 ミリモル) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1-2 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (333 mg, 61%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.74 (1H, dd,  $J = 14.4, 11.0$  Hz), 3.02 (1H, dd,  $J = 14.4, 4.4$  Hz), 4.15 (1H, d,  $J = 4.4$  Hz), 4.70-4.86 (1H, m), 5.04-5.12 (1H, m), 5.8 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 6.90-7.20 (4H, m), 7.24-7.60 (SH, m), 7.89 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 8.07 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz)

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1640, 1624, 1599, 1580, 1514.

mp 144-145°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{ClFNO}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ : C, 73.27; H, 5.98; N, 2.85

Found: C, 73.05; H, 5.74; N, 3.09.

#### 【0406】実施例 274

N-[(1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-クロロ-1-ナフトアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(3-クロロフェニル)プロパン-1-オール (1.0 g, 3.15 ミリモル) のアセトニトリル (40 ml) 溶液に 5-クロロナフトレンカルボン酸 (651 mg, 3.15 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (725 mg, 3.78 ミリモル) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (482 mg, 3.15 ミリモル) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (200 ml) で希釈し、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1-1 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (1.04 g, 66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.31 (9H, s), 2.74 (1H, dd,  $J = 14.2, 11.0$  Hz), 3.01 (1H, dd,  $J = 14.2, 4.4$  Hz), 3.98 (1H, d,  $J = 4.4$  Hz), 4.70-4.88 (1H, m), 5.02-5.10 (1H, m), 5.90 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.22-7.60 (10H, m), 7.73 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.31 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1636, 1572, 1518.

mp 112-113°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 71.15; H, 5.77;

N, 2.77

Found: C, 71.10; H, 5.83; N, 2.56.

#### 【0407】実施例 275

N-[(1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-フルオロ-1-ナフトアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(3-クロロフェニル)プロパン-1-オール (300 mg, 0.94 ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に 5-フルオロナフトレンカルボン酸 (180 mg, 0.94 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (217 mg, 1.13 ミリモル) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (145 mg, 0.94 ミリモル) を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (0.24 g, 53%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.31 (9H, s), 2.74 (1H, dd,  $J = 14.2, 10.6$  Hz), 3.01 (1H, dd,  $J = 14.2, 4.4$  Hz), 4.02 (1H, s), 4.70-4.88 (1H, m), 5.07 (1H, t,  $J = 4.0$  Hz), 5.89 (1H, d,  $J = 7.0$  Hz), 7.04-7.20 (4H, m), 7.22-7.44 (7H, m), 7.50 (1H, s), 7.60 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.12 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz).

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1636, 1595, 1584, 1520, 1507.

mp 102-103°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{ClFNO}_2$ : C, 72.47; H, 6.04;

N, 2.82

Found: C, 72.47; H, 6.23; N, 2.60.

#### 【0408】実施例 276

1) 2-(4-tert-ブチルキシルベンジル)-3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル (4-tert-ブチルキシルフェニル)メタノール (5.0 g, 27.7 ミリモル) の酢酸エチル (70 ml) 溶液に塩化メタンスルホン (2.36 ml, 30.5 ミリモル) およびトリエチルアミン (5.8 ml, 41.6 ミリモル) を加え、室温で 2 時間撹拌した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧留去しメシル体を調製した。3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル (6.29 g, 27.7 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液に水素化ナトリウム (5.11 g, 60% 油性, 27.7 ミリモル) を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液に先に調製したメシル体の 1, 2-ジメトキシエタン (10 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温にて終夜撹拌した。反応液を 1 規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチル (300 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネ

シウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し目的物(8.26g, 77% 収率)を得た。

2) (2RS, 3RS)-2-(4-tert-ブトキシベンジル)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパン酸ナトリウム

塩化亜鉛(5.79g, 42.5ミリモル)のジエチルエーテル(150ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(3.22g, 85.0ミリモル)を加えて室温で30分攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に2-(4-tert-ブトキシベンジル)-3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル(8.26g, 21.2ミリモル)のジエチルエーテル(100ml)溶液を0℃に加えて30分攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えて反応を止め、更に水(200ml)を加え、酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1-2:1)で精製し目的物(7.12g, 86%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.30 (9H, s), 2.80-3.00 (3H, m), 3.12-3.22 (1H, m), 3.89 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.01 (1H, s), 6.80-6.88 (2H, m), 6.92-7.00 (2H, m), 7.20-7.30 (3H, m), 7.42 (1H, s)。

$\text{IR}$   $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ : 1726, 1609, 1597, 1574, 1507.

3) (2RS, 3RS)-2-(4-tert-ブトキシベンジル)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパン酸

(2RS, 3RS)-2-(4-tert-ブトキシベンジル)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパン酸エチル(7.12g, 18.2ミリモル)のメタノール(60ml)溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液(18.2ml, 36.4ミリモル)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮後、1規定塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチル(200ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物(4.70g, 82%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.29 (9H, s), 2.80-3.02 (3H, m), 5.06 (1H, d, J = 4.4 Hz), 6.80-6.90 (2H, m), 6.90-7.02 (2H, m), 7.20-7.30 (3H, m), 7.42 (1H, s)。

$\text{IR}$   $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ : 1713, 1705.

mp 81-82°C

4) (4RS, 5SR)-4-(4-tert-ブトキシベンジル)-5-(3-クロロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-2-(4-tert-ブトキシベンジル)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロ

パン酸(4.50g, 14.3ミリモル)のテトラヒドロフラン(150ml)溶液に、ジフェニルホスホリルアジド(3.39ml, 15.7ミリモル)とトリエチルアミン(3.00ml, 21.4ミリモル)を加え、1時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧留去した。残留物に水(200ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をヘキサン-酢酸エチルで再結晶し目的物(4.01g, 80%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (9H, s), 2.18 (1H, dd, J = 13.8, 11.1 Hz), 2.28 (1H, dd, J = 13.8, 3.9 Hz), 4.18-4.28 (1H, m), 4.95 (1H, s), 5.76 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.90-6.98 (2H, m), 7.24-7.30 (2H, m), 7.30-7.40 (1H, m)。

$\text{IR}$   $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ : 1734, 1507, 1476, 1435, 1391, 1364.

mp 165-166°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 66.75; H, 6.16; N, 3.89

Found: C, 66.65; H, 6.26; N, 3.69.

5) (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-tert-ブトキシフェニル)-1-(3-クロロフェニル)プロパン-1-オール

(4RS, 5SR)-4-(4-tert-ブトキシベンジル)-5-(3-クロロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(3.80g, 10.6ミリモル)のエタノール(20ml)溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液(3.96ml, 31.7ミリモル)を加え、80℃にて6時間攪拌した。反応液に水(20ml)を加え、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去し、残留物をヘキサン-酢酸エチルで再結晶し目的物(2.67g, 76%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (9H, s), 2.30 (1H, dd, J = 13.8, 10.4 Hz), 2.70 (1H, dd, J = 13.8, 3.4 Hz), 3.22-3.34 (1H, m), 4.67 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.86-6.96 (2H, m), 6.96-7.06 (2H, m), 7.20-7.34 (3H, m), 7.42 (1H, s)。

$\text{IR}$   $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ : 1574, 1507, 1476, 1366.

mp 93-94°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 68.35; H, 7.25; N, 4.20

Found: C, 68.21; H, 7.28; N, 4.18.

6) N-[(1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブトキシベンジル)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]アンタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-tert-ブトキシフェニル)-1-(3-クロロフェニル)プロパン-



1-オール (300 mg, 0.90 ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 (169 mg, 0.90 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (258 mg, 1.35 ミリモル) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (138 mg, 0.90 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4: 1-2: 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (351 mg, 7.7%) を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.32 (9H, s), 1.90-2.08 (2H, m), 2.12-2.24 (2H, m), 2.60-2.76 (3H, m), 2.94 (1H, d, J = 14.6, 4.4 Hz), 4.32 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.58-4.72 (1H, m), 5.00-5.08 (1H, m), 5.73 (1H, d, J = 7.6 Hz), 5.92-6.08 (1H, m), 6.33 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.88-7.20 (7H, m), 7.24-7.36 (3H, m), 7.47 (1H, s).

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1640, 1507.

mp 180-181°C

Anal. Calcd for C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>: C, 73.87; H, 6.80; N, 2.78

Found: C, 73.62; H, 6.81; N, 2.85.

#### 【0409】実施例 277

N-[ (1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブトキシルベンジル)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド  
 (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-tert-ブトキシルフェニル)-1-(3-クロロフェニル) プロパン-1-オール (300 mg, 0.90 ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に 4-フルオロナフタレンカルボン酸 (171 mg, 0.90 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (258 mg, 1.35 ミリモル) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (138 mg, 0.90 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4: 1-2: 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (278 mg, 6.1%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.32 (9H, s), 2.73 (1H, dd, J = 14.6, 11.0 Hz), 3.01 (1H, dd, J = 14.6, 4.4 Hz), 4.13 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.66-4.82 (1H, m), 5.10 (1H, s), 5.87 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.90-7.02 (3H,

m), 7.04-7.16 (3H, m), 7.26-7.38 (3H, m), 7.44-7.60 (3H, m), 7.95 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.02-8.10 (1H, m).

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1640, 1626, 1599, 1582, 1507.

mp 161-162°C

Anal. Calcd for C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>: C, 71.21; H, 5.78;

N, 2.77

Found: C, 71.10; H, 5.94; N, 2.53.

#### 【0410】実施例 278

N-[ (1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブトキシルベンジル)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-クロロ-1-ナフトアミド  
 (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-(4-tert-ブトキシルフェニル)-1-(3-クロロフェニル) プロパン-1-オール (300 mg, 0.90 ミリモル) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に 5-クロロナフタレンカルボン酸 (186 mg, 0.90 ミリモル) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (258 mg, 1.35 ミリモル) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (138 mg, 0.90 ミリモル) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4: 1-2: 1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (136 mg, 2.9%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.32 (9H, s), 2.72 (1H, dd, J = 14.4, 11.0 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 14.4, 4.0 Hz), 3.96 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.70-4.84 (1H, m), 5.09 (1H, s), 5.90 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.93 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.14-7.62 (8H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.32 (1H, d, J = 8.4 Hz).

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1638, 1572, 1507.

mp 132-133°C

Anal. Calcd for C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>: C, 68.97; H, 5.59;

N, 2.68

Found: C, 68.68; H, 5.69; N, 2.53.

#### 【0411】実施例 279

(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-イソ-[ (トリフルオロメチル) スルホニル] ベンジル; エナカルバミン酸 tert-ブチル 1) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-イソ-[ (トリフルオロメチル) チオ] ベンジル-1-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル  
 (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-イソ-[ (トリフルオロメチル) チオ] ベンジル-1-1,

3-オキサゾリジン-2-オン (2.06 g, 5.55 ミリモルのアセトニトリル (20 ml) 溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル (1.45 g, 6.66 ミリモル) および 4-N, N-ジメチルピリジン (68 mg, 0.56 ミリモル) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水 (100 ml) を加え、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1-1 : 1) で精製し酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (2.17 g, 83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.54 (9H, s), 2.62 (1H, dd,  $J = 14.4, 9.0$  Hz), 2.96 (1H, dd,  $J = 14.4, 4.0$  Hz), 4.76-4.88 (1H, m), 5.67 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 6.73 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 6.82-7.00 (3H, m), 7.04-7.20 (3H, m), 7.39 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz)。

$\text{IR}$   $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1823, 1725, 1611, 1597, 1514.

mp 112-113°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{SF}_4$ : C, 56.05; H, 4.49; N, 2.97

Found: C, 56.08; H, 4.56; N, 2.98.

2) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-[3-(トリフルオロメチル)スルホニル]ベンジル-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル

(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-[3-(トリフルオロメチル)チオ]ベンジル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (1.0 g, 2.12 ミリモルのアセトニトリル (100 ml) 溶液に過よ硫酸ナトリウム (1.36 g, 6.36 ミリモル) の水溶液 (50 ml) を加えた。反応液を 10 分攪拌後、塩化ルテニウム (41 mg, 0.21 ミリモル) を加え、終夜攪拌した。反応液を濃縮後、水 (100 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物 (0.93 g, 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.54 (9H, s), 2.76 (1H, dd,  $J = 14.6, 9.2$  Hz), 3.03 (1H, dd,  $J = 14.6, 4.0$  Hz), 4.78-4.92 (1H, m), 5.70 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 6.90-7.20 (5H, m), 7.30-7.44 (2H, m), 7.79 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz)。

$\text{IR}$   $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1817, 1725, 1611, 1514.

mp 158-159°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{SF}_4$ : C, 52.48; H, 4.20; N, 2.78; F, 15.09; S, 6.37

Found: C, 52.51; H, 4.00; N, 2.55; F, 15.06; S, 6.40.

3) (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(トリフルオロメチル)スルホニル]ベンジル エチルカルバミン酸 tert-ブチル

(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-[3-(トリフルオロメチル)スルホニル]ベンジル)-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (0.90 g, 1.79 ミリモル) のメタノール (10 ml) 溶液に 0.5 規定水酸化ナトリウムのメタノール溶液 (10.8 ml, 5.40 ミリモル) を加え室温で 30 分攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加えて酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて目的物 (0.72 g, 84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.31 (9H, s), 2.74-3.00 (3H, m), 3.96-4.16 (1H, m), 4.69 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.95 (1H, s), 7.02-7.14 (2H, m), 7.32-7.44 (2H, m), 7.50-7.64 (2H, m), 7.77 (1H, s), 7.87 (1H, d,  $J = 6.6$  Hz)。

$\text{IR}$   $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1694, 1510, 1368.

mp 152-153°C

Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{SF}_4$ : C, 52.83; H, 4.86; N, 2.93

Found: C, 52.67; H, 4.74; N, 2.97.

[0412] 実施例 280

N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(トリフルオロメチル)スルホニル]ベンジル エチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] [7] アンマレン-1-カルボキサミド 1) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(トリフルオロメチル)スルホニル]フェニルプロパン-1-オール (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(トリフルオロメチル)スルホニル]ベンジル エチルカルバミン酸 tert-ブチル (620 mg, 1.30 ミリモル) にトリフルオロ酢酸 (5 ml) を加え、0°C で 10 分攪拌した。反応液を濃縮後、飽和重曹水を加え、酢酸エチル (30 ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後減圧留去し目的物 (0.52 g, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.55 (1H, dd,  $J = 13.8, 9.9$  Hz), 2.98 (1H, dd,  $J = 13.8, 3.0$  Hz), 3.22-3.36 (1H, m), 4.63 (1H, d,  $J = 5.1$  Hz), 7.02-7.12 (2H, m), 7.30-7.42 (2H, m), 7.52-7.70 (2H, m), 7.85 (1H, s), 7.90 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz)。

$\text{IR}$   $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1603, 1508, 1431, 1366.

2) N-(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(トリフルオロメチル)スルホニル]ベンジル エチルカルバミン酸 tert-ブチル

ニル)-2-ヒドロキシ-1-〔3-〔(トリフルオロメチル)スルホニル〕ベンジル〕エチル〕-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ〔a〕〔7〕アンタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-〔3-〔(トリフルオロメチル)スルホニル〕フェニル〕プロパン-1-オール(260mg, 0.69ミリモル)のアセトニトリル(20ml)溶液に6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ〔a〕〔7〕シクロヘプテン-1-カルボン酸(130mg, 0.69ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(198mg, 1.03ミリモル)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(105mg, 0.69ミリモル)を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1-2:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(252mg, 6.7%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.90-2.06 (2H, m), 2.12-2.26 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.90-3.20 (3H, m), 4.60-4.80 (1H, m), 5.04 (1H, s), 5.82-5.98 (2H, m), 6.13 (1H, d, J = 11.8 Hz), 6.95 (1H, dd, J = 7.4, 1.8 Hz), 7.00-7.20 (4H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 7.52-7.64 (1H, m), 7.70 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.81 (1H, s), 7.89 (1H, d, J = 7.8 Hz).

IR ν max<sup>KBr</sup>: 1638, 1508, 1449, 1366.

mp 156-157°C

Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>SiF<sub>6</sub>: C, 61.42; H, 4.60; N, 2.56

Found: C, 61.25; H, 4.57; N, 2.57.

【0413】実施例281

4-フルオロ-N-〔(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-〔3-〔(トリフルオロメチル)スルホニル〕ベンジル〕エチル〕-1-ナフトアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-〔3-〔(トリフルオロメチル)スルホニル〕フェニル〕プロパン-1-オール(260mg, 0.69ミリモル)のアセトニトリル(20ml)溶液に4-フルオロナフタリンカルボン酸(131mg, 0.69ミリモル)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(198mg, 1.03ミリモル)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(105mg, 0.69ミリモル)を加えて室温で終夜撹拌した。反応液を水(100ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(無水硫酸マグネ

シウム)後減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1-2:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させて、目的物(218mg, 5.8%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.84-3.20 (3H, m), 4.70-4.86 (1H, m), 5.09 (1H, s), 6.10 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.96-7.24 (4H, m), 7.40-7.62 (5H, m), 7.64-7.80 (2H, m), 7.84-7.94 (2H, m), 8.08 (1H, d, J = 7.6 Hz).

IR ν max<sup>KBr</sup>: 1642, 1626, 1601, 1514, 1369.

mp 157-158°C

Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>SiF<sub>6</sub>: C, 59.01; H, 3.67; N, 2.55

Found: C, 58.88; H, 3.64; N, 2.53.

【0414】実施例282

N-〔(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(3-イソプロポキシベンジル)エチル〕-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ〔a〕〔7〕シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) 3-イソプロピルオキシ安息香酸エチル 3-ヒドロキシ安息香酸エチル(15.2g, 0.10モル)のN,N-ジメチルホルムアミド(100ml)溶液に、臭化イソプロピル(12.1ml, 0.13モル)とヨウ化ナトリウム(19.5g, 0.13モル)を加えて70°Cで15時間撹拌した。反応液に水(500ml)を加えて酢酸エチル(500, 200ml)で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製して、目的物(12.4g, 6.4%)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.35 (6H, d, J = 6.2 Hz), 3.90 (3H, s), 4.55-4.65 (1H, m), 7.07 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.33 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.50-7.70 (2H, m).

2) 3-イソプロピルオキシベンジルアルコール 3-イソプロピルオキシ安息香酸エチル(12.0g, 6.18ミリモル)のテトラヒドロフラン(100ml)溶液に、氷冷下水素化リチウムアルミニウム(3.52g, 9.27ミリモル)を少量ずつ加えた。室温で1時間撹拌した後、氷冷下で水(10ml)を加えて分解した。不溶物を濾去した後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製して、目的物(10.0g, 9.7%)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.34 (6H, d, J = 6.4 Hz), 4.50-4.65 (1H, m), 4.66 (1H, d, J = 6.2 Hz), 6.78-6.90 (1H, m), 6.90-7.00 (2H, m), 7.26 (1H, t, J = 8.2 Hz).

3) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-〔3-(イソプロピルオキシ)ベンジル〕プロパノ酸エチル 3-イソプロピルオキシベンジルアルコール(7.31g, 4.4ミリモル)の酢酸エチル(50ml)溶液に、

氷冷下塩化メタンスルホニル (3.56 ml, 4.6 ミリモル) とトリエチルアミン (6.9 ml, 4.8 ミリモル) を加えて室温で 2.5 時間攪拌した。不溶物を除去し、溶媒を減圧留去し、メシレートを得た。3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロパノ酸エチル (8.41 g, 4.0 ミリモル) のジメトキシエタン (50 ml) 溶液に、氷冷下水素化ナトリウム (1.60 g, 6.0% 油性, 4.0 ミリモル) を加えて 1 時間攪拌した。これに上得たメシレートのジメトキシエタン (20 ml) 溶液を滴下し、室温で 10 時間攪拌した。反応液に水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml) で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1-5:1) で精製して、目的物 (1.2.5 g, 8.7%) を得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1736, 1688, 1599, 1508, 1258, 1233, 1157.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.13(3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.30(6H, d,  $J = 6.2$  Hz), 3.28(2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 4.15(2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 4.57(1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 4.40-4.60(1H, m), 6.60-6.80(3H, m), 7.00-7.25(3H, m), 7.90-8.10(2H, m).

4) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(イソプロピルオキシ)ベンジル]プロパン酸エチル

無水塩化亜鉛 (9.12 g, 6.7, 0.0 ミリモル) のジエチルエーテル (100 ml) 懸濁液に、水素化ホウ素ナトリウム (5.07 g, 1.34 ミリモル) を少量ずつ加えて、2 時間攪拌した。不溶物を除去し、ジエチルエーテルで洗浄した。母液を水洗し、これに 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[3-(イソプロピルオキシ)ベンジル]プロパン酸エチル (1.2.0 g, 3.3, 5.5 ミリモル) のジエチルエーテル (20 ml) 溶液を加えた。室温で 2 時間攪拌した後、再び水洗し、1 規定塩酸で反応を止めた。混合物を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1) で精製して、目的物 (1.0 g, 8.3%) を無色油状物として得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1728, 1603, 1510, 1260, 1157.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0.94(3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.30(6H, d,  $J = 6.2$  Hz), 2.80-3.00(4H, m), 3.89(2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 4.40-4.60(1H, m), 5.01(1H, s), 6.58-6.75(3H, m), 6.98-7.20(3H, m), 7.30-7.45(2H, m).

5) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(イソプロピルオキシ)ベンジル]プロパン酸

(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(イソプロピルオキシ)ベンジル]プロパン酸エチル (9.8 g, 2.7, 2.2 ミリモル)

のメタノール (50 ml) 溶液に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.7, 2.1, 5.4, 4.0 ミリモル) を加えて室温で 3 時間攪拌した。反応液に 6 規定塩酸 (100 ml) を加えて酸性とした後、酢酸エチル (200, 100 ml) で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をヘキサンから結晶化させて、目的物 (7.44 g, 8.2%) を得た。

mp 101-102°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1694, 1514, 1451, 1292, 1260, 1229, 1152, 1119.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FO}_4$  (MW332.37)

Calcd: C, 68.66; H, 6.37

Found: C, 68.52; H, 6.37

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.29(6H, d,  $J = 6.2$  Hz), 2.80-3.15(3H, m), 4.40-4.60(1H, m), 5.00-5.10(1H, m), 6.5-6.80(3H, m), 6.95-7.20(3H, m), 7.30-7.45(2H, m), 6) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[3-(イソプロピルオキシ)ベンジル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(イソプロピルオキシ)ベンジル]プロパン酸 (7.14 g, 2.1, 5.5 ミリモル) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液にアジ化ジエチルホスホリル (6.0 ml, 2.7, 9.9 ミリモル) とトリエチルアミン (4.19 ml, 3.0, 1.1 ミリモル) を加えて室温で 1 時間攪拌した。その後、5 時間加熱還流した後、反応液を減圧濃縮し、飽和重曹水 (100 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml) で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1-2:1) で精製して、目的物 (1.4, 7 g, 9.1%) を得た。

mp 114-115°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1738, 1582, 1514, 1385, 1248, 1227, 1157.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{FN}_2\text{O}_5$  (MW329.36)

Calcd: C, 69.29; H, 6.12; N, 4.25

Found: C, 69.27; H, 6.16; N, 4.26.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.32(6H, d,  $J = 6.0$  Hz), 2.05-2.35(2H, m), 4.15-4.60(1H, m), 4.96(1H, brs), 5.78(1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 6.50-6.65(2H, m), 6.70-6.80(1H, m), 7.00-7.25(3H, m), 7.30-7.45(2H, m).

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(イソプロピルオキシ)フェニル]-1-アブパノール

(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[3-(イソプロピルオキシ)ベンジル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン (5.85 g, 1.7, 8.3 ミリモル) のエタノール (30 ml) 溶液に、8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (8.9 ml, 7.1, 0.0 ミリモル) を加えて

5時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、水(100 ml)を加えて酢酸エチル(100 ml×2)で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をヘキサジエチルエーテルから結晶化させて、目的物(5.0 g, 93%)を得た。  
mp 98-99°C

IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 3364, 1605, 1582, 1508, 1252, 1211, 1154, 1044.

Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>FNO<sub>2</sub> (MW303.37)

Calcd: C, 71.26; H, 7.31; N, 4.62

Found: C, 71.30; H, 7.46; N, 4.55.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.32 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.28 (1H, dd, J = 13.6, 10.2 Hz), 2.73 (1H, dd, J = 13.6, 3.0 Hz), 3.20-3.40 (1H, m), 4.45-4.60 (1H, m), 4.67 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.00-6.80 (3H, m), 7.00-7.45 (5H, m).

8) N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(3-イソプロポキシベンジル)エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(イソプロポキシベンジル)フェニル]-1-プロパノール(0.46 g, 1.5ミリモル)と6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸(0.34 g, 1.8ミリモル)のアセトニトリル(20 ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(0.36 g, 2.1ミリモル)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物(0.32 g, 2.1ミリモル)を加えて室温で5時間攪拌した。反応液に水(100 ml)を加えて酢酸エチル(100 ml×2)で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製して、目的物(0.5 g, 77%)を結晶として得た。

mp 161-162°C

IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 3274, 1638, 1510, 1258, 1225, 833.

Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>FNO<sub>3</sub> (MW473.58)

Calcd: C, 76.08; H, 6.81; N, 2.96

Found: C, 76.10; H, 6.73; N, 2.89.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.30 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.90-2.10 (2H, m), 2.10-2.30 (2H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 2.96 (1H, dd, J = 14.0, 4.4 Hz), 4.10 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.40-4.60 (1H, m), 4.60-4.80 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 5.66 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.90-6.00 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 11.8 Hz), 6.65-6.85 (3H, m), 6.95-7.25 (7H, m), 7.35-7.50 (2H, m).

【0415】実施例283

4-フルオロ-N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(3-イソプロポキシ

ベンジル)エチル]-1-ナフトアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(イソプロポキシベンジル)フェニル]-1-プロパノール(0.46 g, 1.5ミリモル)と4-フルオロナフタレン-1-カルボン酸(0.34 g, 1.8ミリモル)のアセトニトリル(20 ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(0.36 g, 2.1ミリモル)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物(0.32 g, 2.1ミリモル)を加えて室温で5時間攪拌した。反応液に水(100 ml)を加えて酢酸エチル(100 ml×2)で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=10:1)で精製して、目的物(0.65 g, 91%)を結晶として得た。

mp 190-191°C

IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 3281, 1640, 1624, 1539, 1514, 1256, 1229.

Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> (MW475.53)

Calcd: C, 73.25; H, 5.72; N, 2.95

Found: C, 72.87; H, 5.57; N, 2.84.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub> (1drop)) δ: 1.26 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.70-3.00 (2H, m), 4.40-4.60 (1H, m), 4.65-4.85 (1H, m), 4.95-5.10 (2H, m), 6.70-6.85 (3H, m), 6.85-7.60 (10H, m), 7.74 (1H, d, J = 6.8 Hz), 8.06 (1H, d, J = 7.6 Hz).

【0416】実施例284

4-フルオロ-N-[ (1RS, 2SR)-1-(3-tert-ブチルオキシベンジル)エチル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-ナフトアミド  
1) 3-tert-ブチルオキシ安息香酸エチル  
3-ヒドロキシ安息香酸エチル(2.0 g, 0.13モル)のジクロロメタン(200 ml)溶液に、イソブタン(約30 g)と濃硫酸(0.5 ml)を加えて2日間放置した。反応液を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製して、目的物(1.7 g, 63%)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.37 (9H, s, Bu<sup>t</sup>), 3.91 (3H, s), 7.15-7.25 (1H, m), 7.33 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.65-7.70 (1H, m), 7.76 (1H, d, J = 7.9 Hz).

2) 3-tert-ブチルオキシベンジルアルコール  
3-tert-ブチルオキシ安息香酸エチル(1.6 g, 7 g, 80ミリモル)のテトラヒドロフラン(100 ml)溶液に、氷冷下水素化リチウムアルミニウム(4.5 g, 120ミリモル)を少量ずつ加えた。室温で1時間攪拌した後、氷冷下水(10 ml)を加えて分解した。不溶物を濾去した後、溶媒を減圧留去した。残留

物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1-2：1）で精製して、目的物（12.8 g, 8.8%）を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.35 (9H, s, Bu<sup>4</sup>), 4.66 (2H, d, H=6.0 Hz), 6.93 (1H, m), 7.00 (1H, brs), 7.07 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.25 (1H, t, J=7.4 Hz).

3) 3-(4-フルオロフェニル)-2-[3-(tert-ブチルオキシ)ベンジル]-3-オキソプロパン酸エチル

3-tert-ブチルオキシベンジルアルコール（10.8 g, 60ミリモル）の酢酸エチル（100 ml）溶液に、氷冷下塩化メタンスルホニル（4.88 ml, 63ミリモル）とトリエチルアミン（9.2 ml, 66ミリモル）を加えて室温で1時間攪拌した。不溶物を濾去し、溶媒を減圧留去し、メシレートを得た。3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル（12.6 g, 60ミリモル）のジメトキシエタン（100 ml）溶液に、氷冷下水素化ナトリウム（2.4 g, 60%油性, 60ミリモル）を加えて10分間攪拌した。これに上で得たメシレートのジメトキシエタン（20 ml）溶液を滴下し、室温で4時間攪拌した。反応液に水（200 ml）を加えて酢酸エチル（200 ml × 2）で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）で精製して、目的物（20.1 g, 9.0%）を得た。

IR<sub>max</sub><sup>CHCl<sub>3</sub></sup>: 1740, 1686, 1599, 1508, 1485, 1366, 6.1233, 1152.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.13 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.28 (9H, s, Bu<sup>4</sup>), 3.29 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.10 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.56 (1H, t, J=7.4 Hz), 6.67-6.90 (2H, m), 6.95 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.05-7.20 (3H, m), 7.90-8.05 (2H, m).

4) (2RS, 3RS)-2-[3-(tert-ブチルオキシ)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロパン酸エチル

無水塩化亜鉛（8.17 g, 60ミリモル）のジエチルエーテル（100 ml）懸濁液に、水素化ホウ素ナトリウム（4.54 g, 120ミリモル）を少量ずつ加えて、2時間攪拌した。不溶物を濾去し、ジエチルエーテルで洗浄し、濾液を氷冷し、これに3-(4-フルオロフェニル)-2-[3-(tert-ブチルオキシ)ベンジル]-3-オキソプロパン酸エチル（10.8 g, 30ミリモル）のジエチルエーテル（20 ml）溶液を加えた。室温で1時間攪拌した後、再び氷冷し、水で反応を止めた。混合物を5%硫酸水素カリウム水溶液と水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）で精製して、目的物（8.9 g, 7.9%）を無色油状物として得た。

IR<sub>max</sub><sup>CHCl<sub>3</sub></sup>: 1728, 1605, 1510, 1260, 1225, 1179, 1154.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.31 (9H, s, Bu<sup>4</sup>), 2.90-3.05 (3H, m), 3.87 (2H, d, J=7.2 Hz), 4.95-5.10 (1H, m), 6.70-6.80 (1H, m), 6.80 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.00-7.20 (3H, m), 7.30-7.45 (2H, m).

5) (4RS, 5SR)-4-[3-(tert-ブチルオキシ)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-2-[3-(tert-ブチルオキシ)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロパン酸エチル（8.8 g, 23.5ミリモル）のメタノール（100 ml）溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液（23.5 ml, 47ミリモル）を加えて室温で3時間攪拌した。反応液に5%硫酸水素カリウム水溶液（100 ml）を加えて酸性とした後、酢酸エチル（200 ml）で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をヘキサンから結晶化させて、(2RS, 3RS)-2-[3-(tert-ブチルオキシ)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロパン酸エチルを得た。上で得た化合物のテトラヒドロフラン（150 ml）溶液にアジ化ジフェニルホスホリル（6.57 ml, 30.6ミリモル）とトリエチルアミン（4.59 ml, 32.9ミリモル）を加えて室温で1時間攪拌した。その後、2時間加熱還流した後、反応液を減圧濃縮し、水（200 ml）を加えて酢酸エチル（200 ml）で抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1-2：1）で精製して、目的物（6.92 g, 8.6%）を得た。

mp 131-132°C

IR<sub>max</sub><sup>CHCl<sub>3</sub></sup>: 1742, 1603, 1514, 1364, 1240, 1223, 1148.

Anal. Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (MW343.40)

Calcd: C, 69.95; H, 6.46; N, 4.08

Found: C, 69.96; H, 6.38; N, 4.11.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.33 (9H, s, Bu<sup>4</sup>), 2.10-2.40 (2H, m), 4.15-4.30 (1H, m), 4.91 (1H, brs), 5.79 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.60-6.80 (2H, m), 6.80-6.95 (1H, m), 7.05-7.25 (3H, m), 7.30-7.50 (2H, m).

6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(tert-ブチルオキシ)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-1-プロパノール

(4RS, 5SR)-4-[3-(tert-ブチルオキシ)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン（6.6 g, 19.2ミリモル）のエタノール（30 ml）溶液に、8規定水酸化ナトリウム水溶液（9.6 ml, 76.9ミリモル）を加

えて4時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、水(150ml)を加えて酢酸エチル(200ml)で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をヘキサソルジオールから結晶化させて、目的物(5.86g, 96%)を得た。

mp 132-133°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm<sup>-1</sup>: 3362, 3295, 1601, 1582, 1507, 1485, 1363, 1208, 1152, 1036.

Anal. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (MW317.40)

Calcd: C, 71.90; H, 7.62; N, 4.41

Found: C, 71.69; H, 7.65; N, 4.35.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.33(9H, s, Bu<sup>t</sup>), 2.29(1H, dd, J = 14.0, 10.2 Hz), 2.74(1H, dd, J = 14.0, 3.0 Hz), 3.20-3.35(1H, m), 4.66(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.75-6.90(3H, m), 7.70-7.25 (3H, m), 7.30-7.45(2H, m).

7) 4-フルオロ-N-[ (1RS, 2SR) -1-(3-tert-ブチルオキシベンジル) エチル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-ナフトアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(tert-ブチルオキシ)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-1-プロパノール(1.59g, 5.0ミリモル)と4-フルオロナフタレン-1-カルボン酸(1.14g, 6.0ミリモル)のアセトニトリル(30ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩(1.20g, 6.0ミリモル)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(1.07g, 7.0ミリモル)を加えて室温で5時間攪拌した。反応液に水(100ml)を加えて酢酸エチル(150ml)で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=10:1)で精製して、目的物(2.27g, 93%)を結晶として得た。

mp 180-181°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm<sup>-1</sup>: 3420, 3312, 1644, 1539, 1508, 1223, 1150.

Anal. Calcd for C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (MW489.55)

Calcd: C, 73.60; H, 5.97; N, 2.86

Found: C, 73.61; H, 6.00; N, 2.76.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.28(9H, s, Bu<sup>t</sup>), 2.73(1H, dd, J = 14.1, 10.6 Hz), 3.03(1H, dd, J = 14.4, 4.4 Hz), 3.90(1H, d, J = 3.6 Hz), 4.70-4.90(1H, m), 5.00-5.15(1H, m), 5.85(1H, brd, J = 4.4 Hz), 6.80-7.30(8H, m), 7.4-7.60(4H, m), 7.83(1H, d, J = 8.0 Hz), 8.08(1H, d, J = 7.2 Hz).

【0417】実施例285

N-[ (1RS, 2SR) -1-(3-tert-ブチルオキシベンジル) エチル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シ

クロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(tert-ブチルオキシ)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-1-プロパノール(0.48g, 1.5ミリモル)と6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸(0.34g, 1.8ミリモル)のアセトニトリル(20ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩(0.36g, 2.1ミリモル)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(0.32g, 2.1ミリモル)を加えて室温で5時間攪拌した。反応液に水(100ml)を加えて酢酸エチル(150ml)で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサソル:酢酸エチル=4:1-3:1)で精製して、目的物(0.63g, 86%)を結晶として得た。

mp 149-150°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm<sup>-1</sup>: 3303, 1638, 1537, 1512, 1443, 1256, 1225, 1150, 1032.

Anal. Calcd for C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (MW487.61)

Calcd: C, 76.36; H, 7.03; N, 2.87

Found: C, 76.29; H, 7.20; N, 2.80.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.30(9H, s, Bu<sup>t</sup>), 1.90-2.10(2H, m), 2.10-2.30(2H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 2.96(1H, d, J = 7.3, 4.4 Hz), 4.06(1H, d, J = 4.0 Hz), 4.60-4.80(1H, m), 5.01(1H, t, J = 3.7 Hz), 5.65(1H, brd, J = 8.0 Hz), 5.90-6.05(1H, m), 6.25(1H, d, J = 1.4 Hz), 6.78-7.30 (9H, m), 7.30-7.50(2H, m).

【0418】実施例286

4-フルオロ-N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(3-ヒドロキシベンジル) エチル]-1-ナフトアミド

4-フルオロ-N-[ (1RS, 2SR) -1-(3-tert-ブチルオキシベンジル) エチル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-ナフトアミド(0.30g, 0.6ミリモル)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液にトリフルオロ酢酸(5ml)を加えて、50°Cで2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=5:1)で精製して、目的物(0.18g, 68%)を結晶として得た。

mp 179-180°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm<sup>-1</sup>: 1644, 1601, 1537, 1512, 1262, 1231, 1157, 1053.

Anal. Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (MW433.45)

Calcd: C, 72.05; H, 4.88; N, 3.23

Found: C, 71.61; H, 5.14; N, 3.07.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.50-2.75(2H, m), 3.10-3.30(1H, m), 4.30-4.55(1H, m), 4.55-4.65 (1H, m), 5.73(1H, d, J = 4.4 Hz), 6.60-6.75(3H, m), 7.00-7.70(9H,

m), 7.99 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.25-8.40 (1H, m), 9.21 (1H, s).

【0419】実施例287

N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]カルバミン酸ベンジル

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]アロバン-1-オール0.278 g (0.769ミリモル)と炭酸水素ナトリウム0.13 g (1.54ミリモル)をテトラヒドロフラン10 ml 中で攪拌しながら室温でクロロ炭酸ベンジル0.12 ml (0.85ミリモル)を、そのまま3時間攪拌した。

反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通して後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジエチルエーテルヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.344 g 収率90% mp 136-137°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 2.64-2.91 (3H, m), 4.09-4.20 (1H, m), 4.82 (1H, br d, J = 9.2 Hz), 4.85-5.04 (3H, m), 5.88 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 5.3, 1 Hz), 6.96-7.09 (5H, m), 7.21-7.39 (8H, m); IR (KBr) 3326, 1692, 1545, 1198, 1115 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>F<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 60.61; H, 4.48; N, 2.83. Found: C, 60.81; H, 4.53; N, 2.99.

【0420】実施例288

N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 6-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) (E)-4, 4-ジメチル-5-フェニル-2-ペンテン酸エチル 60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁液17.8 g (44.5ミリモル)をトルエン300 ml中に懸濁し、ジエチルホスホノ酢酸エチル9.9 g (44.5ミリモル)のトルエン50 ml溶液を室温で加え、30分間攪拌した。これに、2-ジメチル-3-フェニルアロパナール (Tetrahedron Lett., 1273-1275 (1973) 参照) 60.16 g (370.8ミリモル)のトルエン50 ml溶液を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、ジエチルエーテルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 20/1-9/1)、目的物を得た。無色液体 収量5.97 g 収率65%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.06 (6H, s), 1.29 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.66 (2H, s), 4.19 (2H, q, J = 7.1

Hz), 5.63 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.03 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.06-7.10 (2H, m), 7.20-7.38 (3H, m); IR (neat) 2963, 1717, 1310, 1167, 1038, 702 cm<sup>-1</sup>

2) 4, 4-ジメチル-5-フェニルペンタン酸エチル (E)-4, 4-ジメチル-5-フェニル-2-ペンテン酸エチル5.97 g (24.0, 9ミリモル)のエタノール150 ml溶液を10%パラジウム/炭素 (50%含水) 5 gを触媒として、室温常圧で一晩水素添加した。反応液の触媒をろし、触媒はエタノールで洗浄した。集めたろ液の溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1-9/1)、目的物を得た。無色液体 収量4.5.47 g 収率81%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 0.86 (6H, s), 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.56-1.64 (2H, m), 2.30-2.38 (2H, m), 2.51 (2H, s), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.10-7.15 (2H, m), 7.20-7.32 (3H, m); IR (neat) 2961, 1736, 1171, 704 cm<sup>-1</sup>

3) 4, 4-ジメチル-5-フェニルペンタン酸 4, 4-ジメチル-5-フェニルペンタン酸エチル4.5.47 g (19.4, 0.9ミリモル)、水酸化ナトリウム15.5 g (388ミリモル)、水200 ml、メタノール200 ml、テトラヒドロフラン100 mlの混合物を室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮後、水で希釈した。これをジエチルエーテルで洗浄した後、濃硫酸で酸性にし、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (酢酸エチル)、目的物を得た。無色液体 収量3.8.35 g 収率96%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 0.88 (6H, s), 1.57-1.65 (2H, m), 2.35-2.43 (2H, m), 2.52 (2H, s), 7.10-7.15 (2H, m), 7.21-7.32 (3H, m); IR (neat) 3100-2850, 1715, 1452, 1416, 1302, 702 cm<sup>-1</sup>

4) 8, 8-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-5-オン

4, 4-ジメチル-5-フェニルペンタン酸3.8.30 g (18.5, 7ミリモル)、N, N-ジメチルホルムアミド0.1 mlのテトラヒドロフラン150 ml溶液に室温で塩化オキザリル2.4.3 ml (27.9ミリモル)を滴下した後、そのまま0.5時間攪拌した。反応混合物の溶媒を減圧留去し、酸塩化物を黄色液体として得た。塩化アルミニウム4.9.5 g (37.1ミリモル)の塩化メチレン250 ml懸濁液を攪拌しながら、これに加えて得た酸塩化物の塩化メチレン800 ml溶液を2日間かけて滴下した。反応液を氷冷しながら、水を加えて反応を止めた。混合物の塩化メチレン層を分離し、水層をジエチルエーテルで抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して



(ヘキサノール/酢酸エチル=15/1-6/1)、目的物を得た。黄色液体 収量2.9. 55g 収率85%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.02 (6H, s), 1.45-1.51 (2H, m), 2.62 (2H, s), 2.63-2.69 (2H, m), 7.12 (1H, dd, J = 1.0 Hz, 7.2 Hz), 7.31 (1H, dt, J = 1.5 Hz, 7.5 Hz), 7.43 (1H, dt, J = 1.6 Hz, 7.5 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 1.4 Hz, 7.4 Hz); IR (neat) 2953, 2928, 1682, 1601, 1468, 1289, 770 cm<sup>-1</sup>

5) 8, 8-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オール

8, 8-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オール 2.9. 20g (1.55. 1ミリモル)のメタノール50ml溶液に、氷冷下、水素化は素ナトリウム5. 87g (155ミリモル)を少しずつ加えた後、室温で1時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサノール/酢酸エチル=9/1-6/1)、目的物を得た。黄色液体 収量2.8. 96g 収率98%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 0.72 (3H, s), 0.94 (3H, s), 1.54-1.97 (4H, m), 1.78 (1H, d, J = 4.0 Hz), 2.67 (2H, br s), 4.85-4.93 (1H, m), 7.02 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 7.2 Hz), 7.11-7.23 (2H, m), 7.42 (1H, d, J = 7.0 Hz); IR (neat) 3353, 2951, 2928, 1456, 1044, 756 cm<sup>-1</sup>

6) 4-(ヒドロキシメチル)-8, 8-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オール

8, 8-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オール 2.8. 72g (150. 9ミリモル)とN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン50. 1ml (332ミリモル)のヘキサノール200ml溶液に、氷冷下で1. 6Mn-ブチリチウムのヘキサノール溶液208ml (332ミリモル)を滴下した後、35℃で一晩攪拌した。反応混合物を78℃に冷却した後、碎いたドライアイス50gを加え、攪拌しながら室温まで昇温した。反応液を水で希釈した後、濃塩酸で酸性にし、酢酸エチルで3回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサノール/酢酸エチル=6/1)に通し、7, 7-ジメチル-7, 8, 9, 9a-テトラヒドロシクロヘプタ [c,d] [2, 2]ベンゾフラン-2(6H)-オンの粗生成物(31. 00g)を黄色の湿った固体として得た。水素化リチウムアルミニウム5. 73g (151ミリモル)のテトラヒドロフラン200ml懸濁液に、氷冷下、[得た固体のテトラヒドロフラン100ml溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した。

反応液を氷冷した後、水6ml、1. 5%水酸化ナトリウム水溶液6ml、水1. 5mlを順次滴下して、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、そのまま室温で2時間攪拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた母液の溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサノール/酢酸エチル=6/1-1/2)、ヘキサノールより結晶化して目的物を得た。白色結晶

収量1. 9. 15g 収率58%  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 0.76 (3H, s), 0.99 (3H, s), 1.16-1.28 (1H, m), 1.68-1.82 (1H, m), 1.91-2.03 (2H, m), 2.30 (1H, d, J = 13.6 Hz), 2.63 (1H, br t, J = 5.3 Hz), 2.93 (1H, br s), 3.22 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.58 (1H, dd, J = 5.3 Hz, 11.9 Hz), 4.85 (1H, dd, J = 5.7 Hz, 11.9 Hz), 5.24-5.32 (1H, m), 7.00-7.06 (1H, m), 7.08-7.17 (2H, m); IR (KBr) 3312, 2951, 1402, 1016, 997, 762 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>: C, 76.33; H, 9.15. Found: C, 76.37; H, 9.28.

7) 4-[[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]メチル]-8, 8-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オール

4-(ヒドロキシメチル)-8, 8-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オール1. 8. 87g (85. 6ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン0. 5g、トリエチルアミン14. 3ml (103ミリモル)のテトラヒドロフラン100ml溶液に、室温でtert-ブチルジメチルクロロシリル14. 2g (94. 2ミリモル)を加え、そのまま一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサノール/酢酸エチル=15/1-9/1)、目的物を得た。黄色液体 収量2. 8. 90g 収率100%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 0.08 (3H, s), 0.11 (3H, s), 0.76 (3H, s), 0.90 (9H, s), 0.99 (3H, s), 1.16-1.30 (1H, m), 1.67-1.80 (1H, m), 1.88-2.05 (2H, m), 2.30 (1H, d, J = 13.6 Hz), 3.02 (1H, br s), 3.23 (1H, d, J = 14.0 Hz), 4.64 (1H, d, J = 11.8 Hz), 4.94 (1H, d, J = 12.0 Hz), 5.23-5.31 (1H, m), 6.98-7.04 (1H, m), 7.06-7.15 (2H, m); IR (neat) 3391, 2951, 2928, 2857, 1470, 1254, 1076, 837, 775 cm<sup>-1</sup>

8) tert-ブチル(6, 6-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-イルメトキシ)ジメチルシリル

4-[[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]メチル]-8, 8-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラ

ヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オール 28.90 g (86.38 ミリモル)、トリエチルアミン 24.1 ml (173 ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 1.06 g (8.64 ミリモル) のアセトニトリル 100 ml 溶液に氷冷下、メタンスルホンクロリド 14.8 g (130 ミリモル) のアセトニトリル 10 ml 溶液を氷冷下滴下した。これに塩化リチウム 5.49 g (130 ミリモル) を加え、室温で6時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をN, N-ジメチルホルムアミド 100 ml にとかし、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0]-7-ウンデセン 25.8 ml (173 ミリモル) を加え、80℃で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1)、目的物を得た。淡黄色液体 収量 10.25 g 収率 38%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 0.09 (9H, s), 1.01 (6H, s), 1.65 (2H, d, J = 7.0 Hz), 2.32 (2H, s), 4.71 (2H, s), 6.25 (1H, td, J = 7.0 Hz, 1.07 Hz), 6.64 (1H, d, J = 10.8 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.17 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.0 Hz); IR (neat) 2953, 2928, 1464, 1256, 1111, 1074, 837, 775 cm<sup>-1</sup>

9) 6, 6-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-イルメタノール tert-ブチル (6, 6-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-イルメタノール) ジメチルシラン 7.306 g (23.08 ミリモル) のテトラヒドロフラン 30 ml 溶液に室温で1.0 M テトラフルオロアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液 27.7 ml (27.7 ミリモル) を加え、室温で15分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=6/1-3/1)、目的物を得た。無色液体 収量 4.484 g 収率 9.6%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.02 (6H, s), 1.59 (1H, t, J = 5.9 Hz), 1.67 (2H, d, J = 7.4 Hz), 2.35 (2H, s), 4.70 (2H, d, J = 6.2 Hz), 6.32 (1H, td, J = 7.0 Hz, 10.6 Hz), 6.79 (1H, d, J = 10.6 Hz), 7.11-7.31 (3H, m); IR (neat) 3318, 2951, 1454, 774 cm<sup>-1</sup>

10) 6, 6-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 6, 6-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-イルメタノール 4.429 g (2

1.90 ミリモル) のアセトン 100 ml 溶液に、氷冷下、無水クロム酸 4.7 g (5.37 ミリモル) と濃硫酸 4 ml を水 15 ml に溶解した溶液をゆっくりと滴下し、滴下終了後、室温で1.5時間攪拌した。反応液を再び氷冷した後、イソプロパノール 20 ml を加え、そのまま0.5時間攪拌した。反応液のアセトンを減圧下留去した後、酢酸エチルに希釈し、水で3回洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。黄色結晶 収量 3.087 g 収率 6.5%

mp 132-134°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.03 (6H, s), 1.66 (2H, d, J = 7.4 Hz), 2.37 (2H, s), 6.33 (1H, td, J = 7.3 Hz, 10.6 Hz), 7.23 (1H, d, J = 10.6 Hz), 7.26 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 1.3 Hz, 7.5 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 7.6 Hz); IR (KBr) 3050-2550, 1682, 1464, 1451, 1308, 1279, 775 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>: C, 77.75; H, 7.46. Found: C, 77.97; H, 7.57.

11) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 6-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキシド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.367 g (1.016 ミリモル)、6, 6-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 0.22 g (1.02 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.16 g (1.02 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボキシド・塩酸塩 0.19 g (1.02 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量 0.443 g 収率 7.8%

mp 115-116°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0.99 (6H, s), 1.64 (2H, d, J = 7.2 Hz), 2.29 (2H, s), 2.79 (1H, dd, J = 10.4 Hz, 14.6 Hz), 2.98 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 14.6 Hz), 3.78 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.59-4.68 (1H, m), 5.04 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.0 Hz), 6.13 (1H, td, J = 7.1 Hz, 10.6 Hz), 6.34 (1H, d, J = 10.5 Hz), 7.01-7.14 (7H, m), 7.17-7.22 (1H, m), 7.30 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.42 (2H, dd, J = 3.8 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3287, 1638, 1512, 1227, 1200, 1125 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 66.

54: H, 5.40; N, 2.50. Found: C, 66.47; H, 5.46; N, 2.49.

# 【0421】実施例289

N-[ (1RS, 2RS)-2-(5-クロロ-2-チエニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) 3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル

3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)トルエン12.5g (60.0ミリモル)、N-ブモモスクシンイミド10.7g (60.0ミリモル)、2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル)30mgの四塩化炭素30ml溶液を0.5時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、白色沈殿を濾過して除去、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。集めた母液を減圧留去して、3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジルプロミドの粗生成物を淡黄色液体として得た。

3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-オキソプロピオン酸エチル1.63g (49.98ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン50ml溶液に氷冷下6.0%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁液2.00g (50.0ミリモル)を加え、そのまま0.5時間攪拌した。これに上で得た3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジルプロミドの1, 2-ジメトキシエタン10ml溶液を室温で加え、室温で8時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキササン/酢酸エチル=15/1-9/1)、ヘキササンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量12.58g 収率57%

mp 49-51°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.16 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.27 (1H, dd, J = 7.5 Hz, 14.1 Hz), 3.36 (1H, dd, J = 7.5 Hz, 14.1 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.34 (1H, t, J = 7.5 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.93 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.04-7.14 (3H, m), 7.23-7.32 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 4.0 Hz); IR (KBr) 1725, 1661, 1434, 1215, 1148, 1132 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: C, 49.27; H, 3.45. Found: C, 49.24; H, 3.20.

2) (2RS, 3RS)-3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル 塩化亜鉛7.76g (57.0ミリモル)をジエチルエーテル150ml中で攪拌しながら水素化ナトリウム4.31g (114ミリモル)を室温で加え、そのまま2時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除去し、

エチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル12.50g (28.48ミリモル)を氷冷下で加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキササン/酢酸エチル=6/1-1/1)、目的物を得た。

無色液体 収量12.70g 収率100%  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.00 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.95-3.09 (3H, m), 3.14 (1H, d, J = 3.6 Hz), 3.96 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.14 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.75 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.79 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.00 (1H, s), 7.06 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.28 (1H, t, J = 7.9 Hz); IR (neat) 3463, 1725, 1451, 1302, 1277, 1198, 1125, 801 cm<sup>-1</sup>

3) (2RS, 3RS)-3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル14.27g (32.37ミリモル)、水酸化ナトリウム2.39g (64.7ミリモル)、メタノール50ml、テトラヒドロフラン50mlの混合物を室温で6時間攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、希塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテル-ヘキササンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量9.181g 収率69%  
mp 105-106°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 3.03-3.11 (3H, m), 5.15-5.17 (1H, m), 5.89 (1H, t, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.76 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.79 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.01 (1H, s), 7.06 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.27 (1H, t, J = 7.8 Hz); IR (KBr) 3358, 3100-2550, 1692, 1453, 1287, 1204, 1117, 801 cm<sup>-1</sup>; Ana 1. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: C, 46.56; H, 3.17. Found: C, 46.59; H, 3.20.

4) (4RS, 5RS)-5-(5-クロロ-2-チエニル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2RS, 3RS)-3-(5-クロロ-2-チエニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸 9.96g (21.79ミリモル)のテトラヒドロフラン80ml溶液にトリエチルアミン3.65ml (26.2ミリモル)、ジブ

エニルホスホリルアジド 6.60 g (2.4.0 ミリモル) を加え、一晚加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、目的物を得た。褐色液体 収量 8.480 g 収率 95%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  2.55 (1H, dd, J = 9.8 Hz, 14.0 Hz), 2.66 (1H, dd, J = 4.6 Hz, 13.4 Hz), 4.20-4.31 (1H, m), 5.19 (1H, br s), 5.86 (1H, d, J = 7.6 Hz), 5.91 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.0 Hz), 6.87 (2H, s), 6.94 (1H, s), 7.01 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 8.2 Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.9 Hz); IR (neat) 3274, 1761, 1451, 1196, 1119, 1001  $\text{cm}^{-1}$

5) (1RS, 2RS)-2-アミノ-1-(5-クロロ-2-チエニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール (4RS, 5RS)-5-(5-クロロ-2-チエニル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサソリジン-2-オン 8.480 g (20.69 ミリモル) と水酸化ナトリウム 3.31 g (82.8 ミリモル) をエタノール 400 ml-水 30 ml 中で、4 時間加熱還流した。反応液を食塩水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲル (AP5 タイプ) カラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-酢酸エチル)、目的物を得た。黄色液体 収量 7.648 g 収率 96%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  2.45 (1H, dd, J = 9.8 Hz, 13.8 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 13.5 Hz), 3.27-3.36 (1H, m), 4.76 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.91 (1H, tt, J = 2.7 Hz, 53.1 Hz), 6.78 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.83 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.06 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.12 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.8 Hz); IR (neat) 3360-2860, 1586, 1487, 1451, 1302, 1279, 1196, 1121, 801  $\text{cm}^{-1}$

6) N-[ (1RS, 2RS)-2-(5-クロロ-2-チエニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド (1RS, 2RS)-2-アミノ-1-(5-クロロ-2-チエニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.582 g (1.516 ミリモル), 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 0.29 g (1.52 ミリモル), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.23 g (1.52 ミリモル) をアセトニトリル 100 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジ

メチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 0.29 g (1.52 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量 0.623 g 収率 74% mp 177-178°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  1.95-2.07 (2H, m), 2.16-2.25 (2H, m), 2.68 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 10.4 Hz, 14.6 Hz), 3.06 (1H, dd, J = 4.8 Hz, 14.2 Hz), 4.40 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.62-4.76 (1H, m), 5.15 (1H, t, J = 3.6 Hz), 5.81 (1H, d, J = 7.6 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 5.96 (1H, td, J = 5.3 Hz, 11.6 Hz), 6.27 (1H, d, J = 11.8 Hz), 6.83 (2H, s), 7.02-7.21 (6H, m), 7.35 (1H, t, J = 7.7 Hz); IR (KBr) 3264, 1640, 1537, 1451, 1202, 1117  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{ClF}_6\text{N}_3\text{O}_5$ : C, 58.54; H, 4.37; N, 2.53. Found: C, 58.29; H, 4.36; N, 2.47.

[0422] 実施例 290

N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-プロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド 1) 3-(4-プロモフェニル)-3-オキサソロバン酸エチル 4-プロモアセトフェノン (80 g, 0.40 モル) とエタノール (100 ml)、炭酸ジエチル (350 ml) の混合液に水酸化ナトリウム (32 g, 60% 油性) を氷冷下に少量ずつ加えて室温で 4 時間攪拌した。反応液を 0°C に冷却し、6 規定塩酸 (2000 ml) を加えて、酢酸エチル (200, 100 ml) で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10:1-5:1) で精製して、目的物 (108.9 g, 定量的) を油状物として得た。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$ : 1742, 1688, 1586, 1424, 1323, 1204, 1200, 1073, 1009.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.26 (3H×3/4, t, J = 7.2 Hz), 1.31 (3H×1/4, t, J = 7.2 Hz), 3.96 (2H×3/4, s), 4.21 (2H×3/4, q, J = 7.2 Hz), 4.27 (2H×1/4, q, J = 7.2 Hz), 5.65 (1H×1/4, s), 7.50-7.70 (2H×5/4, m), 7.75-7.90 (2H×3/4, m).

3) 3-(4-プロモフェニル)-3-オキサソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)トルエン (25 g, 0.12 モル) の酢酸エチル (400 ml) 溶液に、N-プロモスクシンイミド (21.4, 0.12 モル) と 2'-アゾビスイソプロピロニトリル

(0.2 g)を加えて2.5時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮した後、ジエチルエーテルとヘキサンを加えて不溶物を除去し、ジエチルエーテルで洗浄した。母液を減圧留去して、3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)-1-プロモメチルベンゼンを得た。3-(4-プロモフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル(27.1 g, 100ミリモル)のジメトキシエタン(150 ml)溶液に、氷冷水系化ナトリウム(4.0 g, 60%油性, 0.1モル)を加えて1時間攪拌した。これに上で得た3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)-1-プロモメチルベンゼンのジメトキシエタン(20 ml)溶液を滴下し、室温で15時間攪拌した。反応液に水(300 ml)を加えて酢酸エチル(200 ml × 2)で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:トルエン=1:2-1:5)で精製し、ヘキサンから結晶化させて、目的物(21.1 g, 44%)を得た。

mp 48-49°C

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1721, 1684, 1588, 1277, 1198, 1134, 845.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{BrF}_4\text{O}_4$  (MW 477.24)

Calcd: C, 50.33; H, 3.96

Found: C, 55.55; H, 3.83

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.12(3H, t, J = 7.2 Hz), 3.33(2H, d, J = 8.0 Hz), 4.10(2H, q, J = 7.2 Hz), 4.55(1H, t, J = 7.0 Hz), 5.89(1H, tt, J = 53.1, 2.2 Hz), 7.00-7.20(3H, m), 7.20-7.35(1H, m), 7.42(2H, d, J = 8.0 Hz), 7.89(2H, d, J = 8.0 Hz).

3) (2RS, 3RS)-3-(4-プロモフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル

無水塩化亜鉛(11.4 g, 83.8ミリモル)のジエチルエーテル(200 ml)懸濁液に、水素化ホウ素ナトリウム(6.34 g, 16.8ミリモル)を少量ずつ加えて、2時間攪拌した。不溶物を除去し、ジエチルエーテルで洗浄した。母液を氷冷し、これに3-(4-プロモフェニル)-3-オキソ-2-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル(20 g, 41.9ミリモル)のジエチルエーテル(50 ml)溶液を加えた。室温で2時間攪拌した後、再び氷冷し、2規定塩酸で反応を止めた。得られた混合物を酢酸エチル(200, 100 ml)で抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1-2:1)で精製して、目的物(20 g、定量)を無色油状物として得た。

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1715, 1590, 1487, 1302, 1279, 1198, 1123, 1011.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0.95(3H, t, J = 7.2 Hz), 2.90-

3.15(4H, m), 3.90(2H, d, J = 7.2 Hz), 5.02(1H, b r), 5.89(1H, tt, J = 53.1, 2.8 Hz), 6.90-7.15(3H, m), 7.20-7.40(3H, m), 7.40-7.60(2H, m).

4) (2RS, 3RS)-3-(4-プロモフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸

(2RS, 3RS)-3-(4-プロモフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル(19.5 g, 40.7ミリモル)のメタノール(100 ml)溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液(40.7 ml, 81.4ミリモル)を加えて室温で2.5時間攪拌した。反応液に6規定塩酸(50 ml)を加えて酸性とした後、酢酸エチル(100 ml × 2)で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をヘキサンから結晶化させて、目的物(16.7 g, 91%)を得た。

mp 85-86°C

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1696, 1487, 1279, 1206, 1127.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrF}_4\text{O}_4$  (MW 451.21)

Calcd: C, 47.91; H, 3.35

Found: C, 47.97; H, 3.33

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 2.85-3.15(3H, m), 5.06(1H, d, J = 3.8 Hz), 5.88(1H, tt, J = 53.1, 2.8 Hz), 6.90-7.15(3H, m), 7.20-7.40(2H, m), 7.49(2H, d, J = 8.4 Hz).

5) (4RS, 5SR)-5-(4-プロモフェニル)-4-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1,3-オキサゾリジノン-2-オン

(2RS, 3RS)-3-(4-プロモフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸(16.2 g, 35.9ミリモル)のテトラヒドロフラン(150 ml)溶液にアジ化フェニルホスホリル(10.0 ml, 46.7ミリモル)とトリエチルアミン(7.0 ml, 50.3ミリモル)を加えて室温で1時間攪拌した。その後、2時間加熱還流した後、反応液を減圧濃縮し、水(100 ml)を加えて酢酸エチル(100 ml × 2)で抽出した。抽出液を1規定塩酸と飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1-1:1)で精製し、析出した結晶をヘキサンを加えて再取して、目的物(14.7 g, 91%)を得た。

mp 136-137°C

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1738, 1489, 1200, 1125, 848.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{BrF}_4\text{NO}_4$  (MW 448.21)

Calcd: C, 48.24; H, 3.15; N, 3.13

Found: C, 48.30; H, 2.87; N, 3.14.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 2.15-2.40(2H, m), 4.20-4.35(1H,

0), 5.03(1H, brs), 5.77(1H, d, J = 8.0 Hz), 5.90(1H, tt, J = 5.3, 2.7 Hz), 6.87(1H, s), 6.94(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.05-7.15 (1H, m), 7.20-7.40(3H, m), 7.55-7.65(2H, m).

6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-ブロモフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]-1-プロパノール  
(4RS, 5SR)-5-(4-ブロモフェニル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (14, 0 g, 3.1, 2 ミリモル)のエタノール (50 ml) 溶液に、8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.5, 6 ml, 1.25 ミリモル) を加えて 2 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をヘキサノールから結晶化させて、目的物 (12, 8 g, 97%) を得た。  
mp 84-86°C

IR (max<sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>): 3362, 1611, 1588, 1485, 1308, 1196, 1119, 1034, 1007.

Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>BrF<sub>4</sub>NO<sub>2</sub> (M442.21)

Calcd: C, 48.36; H, 3.82; N, 3.32

Found: C, 48.59; H, 3.57; N, 3.37.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.36(1H, dd, J = 13.4, 10.6 Hz), 2.76(1H, dd, J = 13.4, 3.4 Hz), 3.20-3.40(1H, m), 4.65(1H, d, J = 4.8 Hz), 5.91(1H, tt, J = 5.3, 2.8 Hz), 6.99(1H, s), 7.06(2H, t, J = 6.6 Hz), 7.20-7.40(3H, m), 7.51(2H, d, J = 8.6 Hz).

7) N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-ブロモフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]-1-プロパノール 5.647 g (13, 37 ミリモル), 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキシ酸 2.52 g (13, 4 ミリモル), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物 2.05 g (13, 4 ミリモル) をアセトニトリル 40 ml 中で撹拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 2.56 g (13, 4 ミリモル) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通して、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジソプロピルエーテルヘキサノールより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量 7.306 g 収率 92%  
mp 184-185°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.95-2.04

(2H, m), 2.16-2.23 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.77 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 14.6 Hz), 2.97 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 14.6 Hz), 3.76 (1H, d, J = 3.9 Hz), 4.61-4.70 (1H, m), 5.02 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.1 Hz), 5.92 (1H, td, J = 5.9 Hz, 11.4 Hz), 6.20 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 7.8 Hz), 7.01 (1H, s), 7.03-7.17(4H, m), 7.30 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3260, 1640, 1532, 1487, 1198, 1125 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>BrF<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>: C, 58.80; H, 4.42; N, 2.36. Found: C, 58.75; H, 4.43; N, 2.35.

#### 【0423】実施例 291

N-[ (1RS, 2SR)-2-(1, 1'-ビフェニル-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.511 g (0.863 ミリモル)、フェニルボロン酸 0.16 g (1.29 ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) 0.10 g (0.086 ミリモル) と炭酸ナトリウム 0.18 g (1.73 ミリモル) をトルエン 8 ml + 水 8 ml 中で、90°C で 1 日間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサノール/酢酸エチル = 3/1-1/1)、ジソプロピルエーテルより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量 0.269 g 収率 53%

mp 122-123°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.96-2.05 (2H, m), 2.14-2.24 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.6 Hz), 3.06 (1H, dd, J = 4.5 Hz, 14.7 Hz), 3.60 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.72-4.82 (1H, m), 5.11 (1H, t, J = 3.7 Hz), 5.80 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 3.0 Hz, 53.1 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.4 Hz, 11.6 Hz), 6.23 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.97-7.17 (6H, m), 7.31-7.64 (10H, m); IR (KBr) 3250, 1634, 1530, 1487, 1285, 1194, 1115, 770, 700 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>·0.1H<sub>2</sub>O·0.5i-Pr<sub>2</sub>O: C, 71.04; H, 5.99; N, 2.18. Found: C, 70.75; H, 5.99; N, 2.23.

#### 【0424】実施例 292

N-[ (1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジ

ル]-2-[4-(3-チエニル)フェニル]エチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-プロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.519g (0.876ミリモル)、チオフェン-3-ボロン酸 0.17g (1.31ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.10g (0.088ミリモル)と炭酸ナトリウム 0.19g (1.75ミリモル)をトルエン 8ml-水 8ml中で、90℃で1日間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルへヘキサンより結晶化して、目的物を得た。淡褐色粉末 収量 0.334g 収率 64%

mp 178-179℃; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.92-2.04 (2H, m), 2.14-2.23 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.81 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 14.7 Hz), 3.03 (1H, dd, J = 4.6 Hz, 14.4 Hz), 3.63 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.67-4.81 (1H, m), 5.07 (1H, t, J = 3.7 Hz), 5.80 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 2.9 Hz), 53.1 Hz), 5.90 (1H, td, J = 5.0 Hz, 12.2 Hz), 6.2 (1H, d, J = 11.8 Hz), 6.95-7.17 (6H, m), 7.26-7.5 (0.6H, m), 7.62 (2H, d, J = 8.2 Hz); IR (KBr) 3283, 2936, 1640, 1532, 1200, 1123, 783 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 66.54; H, 4.91; N, 2.35. Found: C, 66.37; H, 4.86; N, 2.28.

#### [0425] 実施例293

N-[ (1RS, 2SR) -2-(2'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-プロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.529g (0.893ミリモル)、2-クロロフェニルボロン酸 0.42g (2.68ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.20g (0.18ミリモル)と炭酸ナトリウム 0.38g (3.58ミリモル)をトルエン 8ml-水 8ml中で、90℃で2日間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸

エチル=3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテルへヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量 0.203g 収率 36%

mp 172-173℃; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.95-2.04 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.4 Hz), 3.07 (1H, dd, J = 4.5 Hz, 14.7 Hz), 3.62 (1H, d, J = 3.9 Hz), 4.72-4.81 (1H, m), 5.11 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.83 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz), 53.0 Hz), 5.93 (1H, td, J = 5.7 Hz, 11.6 Hz), 6.2 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.96-7.16 (6H, m), 7.26-7.3 (4H, m), 7.46-7.54 (5H, m); IR (KBr) 3753, 3233, 3061, 1640, 1306, 1198, 1123, 1030, 762 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 67.36; H, 4.85; N, 2.24. Found: C, 66.99; H, 5.05; N, 2.08.

#### [0426] 実施例294

N-[ (1RS, 2SR) -2-(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-プロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.500g (0.844ミリモル)、4-クロロフェニルボロン酸 0.26g (1.69ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.20g (0.17ミリモル)と炭酸ナトリウム 0.27g (2.53ミリモル)をトルエン 10ml-水 10ml中で、90℃で2日間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテルへヘキサンより結晶化して、目的物を得た。淡褐色結晶 収量 0.136g 収率 26%

mp 167-168℃; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.95-2.03 (2H, m), 2.15-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 14.6 Hz), 3.04 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 14.9 Hz), 3.63 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.71-4.79 (1H, m), 5.11 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.80 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 2.9 Hz), 53.1 Hz), 5.90 (1H, td, J = 5.7 Hz, 11.4 Hz), 6.2 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.96-7.16 (6H, m), 7.30 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.50-7.59 (6H, m); IR (KBr) 3289, 2932, 1638, 1530, 1487, 1204, 1123, 1096, 818 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 67.36; H, 4.85; N, 2.24. Found: C, 67.37; H, 4.87; N, 2.15.

## 【0427】実施例295

N-[ (1RS, 2SR)-2-(3'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-プロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.500g (0.844ミリモル)、3-クロロフェニルニルボロン酸 0.26g (1.69ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.20g (0.17ミリモル)と炭酸ナトリウム 0.27g (2.53ミリモル)をトルエン10ml-水10ml中で、90℃で2日間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテルヘキサンより結晶化して、目的物を得た。淡褐色結晶 収量 0.165g 収率3.1%  
mp 131-132°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.95-2.03 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 14.4 Hz), 3.03 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.7 Hz), 3.66 (1H, d, J = 3.9 Hz), 4.70-4.79 (1H, m), 5.11 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.80 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.7 Hz, 11.4 Hz), 6.23 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.98-7.17 (6H, m), 7.28-7.43 (3H, m), 7.46-7.60 (6H, m); IR (KBr) 3270, 2938, 1640, 1514, 1200, 1125, 783 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>ClF<sub>4</sub>NO<sub>3</sub>: C, 67.36; H, 4.85; N, 2.24. Found: C, 67.42; H, 4.80; N, 2.10.

## 【0428】実施例296

N-[ (1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(2'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド  
N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-プロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.530g (0.895ミリモル)、2-メトキシフェニルボロン酸 0.20g (1.34ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.10g (0.089ミリモル)と炭酸ナトリウム 0.19g (1.79ミリモル)をトルエン8ml-水8ml中で、90℃で1日間撹拌した。反応液を水に注

ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテルヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量 0.307g 収率5.5%  
mp 148-150°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.95-2.05 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.85 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 14.9 Hz), 3.08 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.7 Hz), 3.48 (1H, d, J = 3.9 Hz), 3.82 (3H, s), 4.74-4.82 (1H, m), 5.09 (1H, t, J = 3.6 Hz), 5.79 (1H, d, J = 8.7 Hz), 5.89 (1H, t, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.5 Hz, 11.2 Hz), 6.24 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.97-7.18 (8H, m), 7.28-7.36 (3H, m), 7.49 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) 3264, 2938, 1638, 1528, 1487, 1275, 1190, 1117, 762 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>3</sub>: C, 69.38; H, 5.40; N, 2.25. Found: C, 69.11; H, 5.33; N, 2.05.

## 【0429】実施例297

N-[ (1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド  
N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-プロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.500g (0.844ミリモル)、4-メトキシフェニルボロン酸 0.26g (1.69ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.20g (0.17ミリモル)と炭酸ナトリウム 0.27g (2.53ミリモル)をトルエン10ml-水10ml中で、90℃で1日間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテルヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.310g 収率5.9%  
mp 162-163°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.94-2.03 (2H, m), 2.15-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 14.6 Hz), 3.05 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.7 Hz), 3.54 (1H, d, J = 3.6 Hz), 3.86 (3H, s), 4.73-4.81 (1H, m), 5.09 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.78 (1H, d, J = 8.7 Hz), 5.88 (1H, t, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 5.90 (1H, td, J = 5.7 Hz, 11.4 Hz), 6.23 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.96-7.16 (8H, m), 7.30 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.49-7.59 (6H, m);



IR (KBr) 3299, 2930, 1638, 1530, 1503, 1277, 1229, 1198, 1125, 820  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}$ : C, 69.78; H, 5.37; N, 2.26. Found: C, 69.69; H, 5.17; N, 2.10.

#### 【0430】実施例298

N-[ (1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(3'-メトキシ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-プロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.500 g (0.844ミリモル)、3-メトキシフェニルボロン酸 0.26 g (1.69ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.20 g (0.17ミリモル)と炭酸ナトリウム 0.27 g (2.53ミリモル)をトルエン10 ml-水10 ml中で、90°Cで1日間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサノ/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量 0.241 g 収率 4.6%

mp 79-81°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1.95-2.03 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 14.7 Hz), 3.05 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 14.6 Hz), 3.60 (1H, d, J = 3.9 Hz), 3.87 (3H, s), 4.73-4.80 (1H, m), 5.10 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.79 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.88 (1H, t, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.7 Hz, 11.4 Hz), 6.23 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.91 (1H, d, J = 2.1 Hz, 7.8 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 7.5 Hz), 7.03-7.20 (7H, m), 7.30 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.37 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) 3268, 2932, 1638, 1518, 1483, 1298, 1277, 1194, 1121, 779  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}$ : C, 69.78; H, 5.37; N, 2.26. Found: C, 69.76; H, 5.70; N, 2.07.

#### 【0431】実施例299

N-[ (1RS, 2SR)-2-(4'-ホルミル[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド  
N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-プロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-

5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.822 g (1.388ミリモル)、4-ホルミルフェニルボロン酸 0.31 g (2.08ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.16 g (0.14ミリモル)と炭酸ナトリウム 0.29 g (2.78ミリモル)をトルエン10 ml-水10 ml中で、90°Cで1日間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサノ/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量 0.214 g 収率 2.5%  
mp 174-176°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1.97-2.04 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.85 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 14.7 Hz), 3.04 (1H, dd, J = 3.8 Hz, 14.3 Hz), 3.69 (1H, d, J = 3.9 Hz), 4.72-4.80 (1H, m), 5.14 (1H, t, J = 3.5 Hz), 5.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.88 (1H, t, J = 2.6 Hz, 53.0 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.6 Hz, 11.4 Hz), 6.24 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.98-7.17 (6H, m), 7.31 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.77 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.97 (2H, d, J = 8.1 Hz), 10.06 (1H, s); IR (KBr) 3324, 2940, 1701, 1626, 1605, 1532, 1308, 1275, 1200, 1119, 806, 774  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{NO}_4$ : C, 70.01; H, 5.06; N, 2.27. Found: C, 69.89; H, 5.19; N, 2.01.

#### 【0432】実施例300

N-[ (1RS, 2SR)-2-(3'-ホルミル[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド  
N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-プロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.812 g (1.371ミリモル)、3-ホルミルフェニルボロン酸 0.41 g (2.74ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.32 g (0.27ミリモル)と炭酸ナトリウム 0.44 g (4.11ミリモル)をトルエン10 ml-水10 ml中で、90°Cで1日間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサノ/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。淡褐色粉末 収量 0.285 g 収率 3.4%

mp 103-105°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1.95-2.04 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.84 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.7 Hz), 3.05 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.4 Hz), 3.67 (1H, d, J = 3.9 Hz), 4.71-4.80 (1H, m), 5.14 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.0 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.4 Hz, 12.9 Hz), 6.25 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.98-7.17 (6H, m), 7.31 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.57-7.67 (5H, m), 7.88 (2H, d, J = 2.1 Hz, 7.2 Hz), 8.12 (1H, s), 10.10 (1H, s); IR (KBr) 3264, 2938, 1701, 1640, 1518, 1449, 1304, 1279, 1198, 1123, 793  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_4$ : C, 70.01; H, 5.06; N, 2.27. Found: C, 70.08; H, 5.19; N, 2.16.

#### [0433] 実施例301

N-[ (1RS, 2SR) -2-(2'-ホルミル [1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド  
N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-プロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド  
O, 8.12 g (1.371 ミリモル), 2-ホルミルフェニルボロン酸 O, 4.1 g (2.74 ミリモル), テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (O), 0.32 g (O, 2.7 ミリモル) と炭酸ナトリウム O, 4.4 g (4.11 ミリモル) をトルエン 10 ml-水 10 ml 中で、90°C で 1 日間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1-1/1)、ジソプロピルエーテルヘキサンより結晶化して、目的物を得た。淡褐色結晶 収量 O, 4.23 g 収率 50%

mp 195-196°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1.96-2.04 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 14.7 Hz), 3.06 (1H, dd, J = 4.4 Hz, 14.6 Hz), 3.77 (1H, d, J = 3.9 Hz), 4.72-4.81 (1H, m), 5.16 (1H, t, J = 3.6 Hz), 5.85 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 2.7 Hz, 53.0 Hz), 5.93 (1H, td, J = 5.7 Hz, 11.4 Hz), 6.26 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.98-7.18 (6H, m), 7.32 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.40-7.68 (7H, m), 8.04 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.99 (1H, s); IR (KBr) 3277, 2930, 1688, 1636, 1304, 1198, 1123, 770  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_4$ : C, 70.01; H, 5.06; N, 2.27. Found: C, 70.00; H, 5.13; N, 2.20.

#### [0434] 実施例302

N-[ (1RS, 2SR) -2-(2'- (ヒドロキシメチル) [1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド

N-[ (1RS, 2SR) -2-(2'-ホルミル [1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド 1.68 mg (O, 2.72 ミリモル) のメタノール 3 ml 溶液に室温で、水素化ホウ素ナトリウム 10 mg (O, 2.7 ミリモル) を加え、そのまま O, 5 時間撹拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、そのまま 1 時間撹拌した。生じた沈殿を集め、水およびジソプロピルエーテルヘキサンで洗浄して、目的物を得た。白色粉末 収量 1.37 mg 収率 81%

mp 152-154°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1.60 (1H, t, J = 5.7 Hz), 1.95-2.04 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.64-2.69 (2H, m), 2.86 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 14.9 Hz), 3.08 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 14.6 Hz), 3.62 (1H, d, J = 3.0 Hz), 4.62 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.72-4.80 (1H, m), 5.11 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.82 (1H, d, J = 8.7 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 2.7 Hz, 53.0 Hz), 5.93 (1H, td, J = 5.8 Hz, 11.6 Hz), 6.25 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 7.5 Hz), 7.04-7.17 (5H, m), 7.27-7.43 (6H, m), 7.51-7.58 (3H, m); IR (KBr) 3289, 1638, 1526, 1200, 1125, 1036, 762  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_4$ : C, 69.78; H, 5.37; N, 2.26. Found: C, 69.47; H, 5.39; N, 2.16.

#### [0435] 実施例303

N-[ (1RS, 2SR) -2-(3'- (ヒドロキシメチル) [1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド

N-[ (1RS, 2SR) -2-(3'-ホルミル [1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド 1.23 mg (O, 1.99 ミリモル) のメタノール 3 ml 溶液に室温で、水素化ホウ素ナトリウム 8 mg (O, 2.0 ミリモル) を加え、そのまま O, 5 時間撹拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、そのまま 1 時間撹拌した。生じた沈殿を集め、水およびジソプロピルエーテルヘキサンで洗浄して、目的物を得た。白色粉末 収量 1.01 mg 収率 82%

mp 178-179°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1.74 (1H,



液に氷浴下で6.0%水素化ナトリウムのパラフィン懸濁物5.29g(1.32ミリモル)を徐々に加え、そのまま0.5時間攪拌した。これに、上で得た液体のテトラヒドロフラン50ml溶液を室温で滴下し、60°Cで一晩攪拌した。反応液に水を加えて撹拌した後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1-6/1)、(3-メチル-3-フェニルブチル)マロン酸ジエチル(3.1.8g)を無色液体として得た。上で得た液体と炭酸酸50mlを酢酸100ml中で100°Cにて一晩攪拌した。反応液を減圧留去した後、得られた残留物を175°Cで4時間攪拌し、目的物を得た。黄色液体 収量18.86g 収率83%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.21-1.47 (2H, m), 1.31 (6H, s), 1.63-1.69 (2H, m), 2.25 (2H, t, J = 7.3 Hz), 7.14-7.23 (1H, m), 7.29-7.35 (4H, m); IR (neat) 2963, 1709, 1279, 766, 700 cm<sup>-1</sup>  
4) 9, 9-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-5-オン  
5, 5-ジメチル-5-フェニル-2-ペンタン酸18.86g(91.43ミリモル)、N, N-ジメチルホルムアミド2滴のテトラヒドロフラン100ml溶液に室温で塩化オキザリル12.0ml(137ミリモル)を滴下した後、そのまま0.5時間攪拌した。反応混合物の溶媒を減圧留去し、酸化塩化物を黄色液体として得た。塩化アルミニウム2.4g(183ミリモル)の塩化メチレン100ml懸濁液を撹拌しながら、これに上で得た酸化塩化物の塩化メチレン400ml溶液を2日間かけて滴下した。反応液を氷浴下で撹拌しながら、水を加えて反応を止めた。混合物の塩化メチレン層を分離し、水層をジエチルエーテルで抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=15/1-6/1)、目的物を得た。黄色液体 収量5.780g 収率34%  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.36 (6H, s), 1.83-2.02 (4H, m), 2.75 (2H, t, J = 6.8 Hz), 7.21-7.29 (1H, m), 7.36-7.43 (3H, m); IR (neat) 2965, 1684, 1597, 1456, 1250, 764 cm<sup>-1</sup>

5) 9, 9-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-5-オール  
9, 9-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-5-オール5.780g(30.70ミリモル)のメタノール40ml溶液に、氷浴下、水素化ほう素ナトリウム1.16g(30.7ミリモル)を少しずつ加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧留去した後、水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、

溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=9/1-6/1)、目的物を得た。黄色液体 収量5.245g 収率90%  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.33 (3H, s), 1.45 (3H, s), 1.61-1.94 (5H, m), 1.76 (1H, d, J = 4.5 Hz), 2.01-2.10 (1H, m), 5.15-5.20 (1H, m), 7.19-7.25 (2H, m), 7.39-7.44 (1H, m), 7.58-7.62 (1H, m); IR (neat) 3335, 2926, 1476, 1443, 1362, 1030, 760 cm<sup>-1</sup>  
6) 4-プロモ-9, 9-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-5-オール

9, 9-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-5-オール5.128g(26.95ミリモル)とN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン6.89g(59.3ミリモル)のヘキサン100ml溶液に、氷浴下で1.6Mn-ブチルリチウムのヘキサン溶液3.7ml(59.3ミリモル)を滴下した後、35°Cで一晩攪拌した。反応混合物を-78°Cに冷却した後、1, 2-ジプロモトトラフルオロエタン14.0g(53.9ミリモル)を加え、撹拌しながら室温まで昇温し、室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1)、目的物を得た。黄色固体 収量4.614g 収率64%

ヘキサンより再結晶して、白色結晶を得た。  
mp 91-92°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.38 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.54-1.62 (1H, m), 1.71-1.88 (2H, m), 2.05-2.36 (3H, m), 2.22 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.56-5.59 (1H, m), 7.05 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.42-7.45 (2H, m); IR (KBr) 3354, 2955, 1447, 945, 918, 775, 747 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>BrO: C, 58.01%; H, 6.37%; Br, 35.62%; Found: C, 58.34%; H, 6.51%.

7) 1-プロモ-5, 5-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン  
4-プロモ-9, 9-ジメチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-5-オール4.402g(16.35ミリモル)とポルトエンシルホン酸-水和物0.31g(1.64ミリモル)のトルエン80ml溶液をディーン-スタークトラップを取り付けた反応容器中で脱水条件下、5時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン)、目的物を得た。無色液体 収量3.887g 収率95%  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.34 (6H, s), 1.83 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.42-2.52 (2H, m), 6.05 (1H, td,

J = 4.4 Hz, 12.5 Hz), 6.91 (1H, td, J = 1.9 Hz), 6.98 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.33 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 1.3 Hz, 7.9 Hz); IR (neat) 2965, 2919, 1454, 1420, 1404, 885, 766  $\text{cm}^{-1}$   
 S) 5-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[*a*]シクロヘプテン-1-カルボン酸  
 1-プロモ-5, 5-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[*a*]シクロヘプテン-3, 8 79 g (15, 4.4 ミリモル)のジエチルエーテル 30 ml 溶液に、-78°C で 1.6 M n-ブチリチウムのヘキサン溶液 11.6 ml (18, 5 ミリモル)を滴下した後、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を -78°C に冷却した後、砕いたドライアイス 5 g を加え、攪拌しながら室温まで昇温した。反応液を水で希釈した後、ジエチルエーテルで洗浄し、1 規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗結晶をヘキサンで洗浄して目的物を得た。白色結晶 収量 1.540 g 収率 46%  
 mp 165-166°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  1.37 (6H, s), 1.89 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.44-2.54 (2H, m), 6.08 (1H, td, J = 4.4 Hz, 12.4 Hz), 6.92 (1H, td, J = 2.0 Hz, 12.3 Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 8.0 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 1.4 Hz, 7.6 Hz); IR (KBr) 3050-2650, 1688, 1426, 1306, 1279, 775, 764  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$ : C, 77.75; H, 7.46. Found: C, 77.99; H, 7.34.  
 9) N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-5, 5-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[*a*]シクロヘプテン-1-カルボキサミド  
 (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.379 g (1, 0.49 ミリモル), 5, 5-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[*a*]シクロヘプテン-1-カルボン酸 0.23 g (1, 0.5 ミリモル), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水溶液 0.16 g (1, 0.5 ミリモル)をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.20 g (1, 0.5 ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量 0.545 g 収率 93%  
 mp 101-104°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  1.28 (6H, s), 1.76 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.36-2.45 (2H, m),

2.74 (1H, dd, J = 10.6 Hz, 14.2 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 3.8 Hz, 14.4 Hz), 3.45 (1H, br s), 4.65-4.79 (1H, m), 5.01 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.69 (1H, d, J = 9.4 Hz), 5.74 (1H, td, J = 4.2 Hz, 12.3 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.3 Hz), 6.12 (1H, d, J = 13.2 Hz), 6.77 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.02-7.15 (6H, m), 7.26-7.40 (2H, m), 7.45 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.7 Hz); IR (KBr) 3357, 2965, 1638, 1505, 1227, 1198, 1130  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{F}_8\text{N}_3\text{O}_3$ : C, 66.54; H, 5.40; N, 2.50. Found: C, 66.30; H, 5.50; N, 2.60.

## 【0438】実施例 306

N-[ (1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[*a*]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) 3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-オキソプロパン酸エチル  
 4-(メチルスルホニル)アセトフェノン (10 g, 42, 2 ミリモル)とエタノール (0, 2 ml), 炭酸ジエチル (50 ml) の混合液に水素化ナトリウム (3, 37 g, 60% 油性, 8.4, 4 ミリモル)を少量ずつ加えて室温で 2 時間、60°C で 1 時間攪拌した。反応液を冷却し、1 規定塩酸 (30 ml) を加えて、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1) で精製して、目的物 (3, 76 g, 33%) を結晶として得た。

mp 50-52°C  
 IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1738, 1622, 1427, 1304, 1250, 1198, 1148, 1090.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_6\text{S}$  (MW270.30)

Calcd: C, 53.32; H, 5.22

Found: C, 53.46; H, 5.25.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.27 (3H  $\times$  1/2, t, J = 7.1 Hz), 1.36 (3H  $\times$  1/2, t, J = 7.1 Hz), 3.08 (3H  $\times$  1/2, s), 3.10 (3H  $\times$  1/2, s), 4.04 (2H  $\times$  1/2, q, J = 7.1 Hz), 4.23 (2H  $\times$  1/2, q, J = 7.1 Hz), 5.76 (1H  $\times$  1/2, s), 7.95-8.20 (4H, m).

2) 3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロパン酸エチル  
 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)トルエン (2, 84 ml, 16, 8 ミリモル)の酢酸エチル (30 ml) 溶液に、N-プロモスクシイミド (3, 0 g, 16, 8 ミリモル)と 2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル (0, 1 g) を加えて 2 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮した後、ジエチルエーテルとヘキサン

を加えて不溶物を除去し、ジエチルエーテルで洗浄した。母液を減圧留去して、3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)-1-プロモメチルベンゼンを得た。

3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-オキソプロパン酸エチル (3, 5g, 13, 0ミリモルの1, 2-ジメチキシエタン (30ml) 溶液に、氷冷水素化ナトリウム (0.52g, 6.0%油性, 13, 0ミリモル) を加えて10分間攪拌した。これに上で得た3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)-1-プロモメチルベンゼンの1, 2-ジメチキシエタン (5ml) 溶液を滴下し、室温で4時間攪拌した。反応液に水 (100ml) を加えて酢酸エチル (100ml) で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3: 1-2: 1) で精製し、目的物 (3, 03g, 4.9%) を油状物として得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{calc}} \text{cm}^{-1}$ : 1738, 1694, 1319, 1302, 1196, 1154, 1121.

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.13(3H, t, J = 7.1 Hz), 3.07(3H, s), 3.37(2H, d, J = 6.7 Hz), 4.11(2H, q, J = 7.1 Hz), 4.60(1H, t, J = 7.6 Hz), 5.89(1H, tt, J = 5.3, 2.3 Hz), 7.00-7.35 (4H, m), 7.95-8.20 (4H, m).  
3) (2RS, 3RS)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)ベンジル]プロパン酸エチル

無水塩化亜鉛 (1.72g, 12.6ミリモルの) ジエチルエーテル (20ml) 懸濁液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.95g, 2.5ミリモル) を少量ずつ加えて、1時間攪拌した。不溶物を濾去し、ジエチルエーテルで洗浄した。母液を氷冷水し、これに3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)ベンジル]プロパン酸エチル (3, 0g, 6.3ミリモルの) ジエチルエーテル (10ml) 溶液を加えた。室温で1時間攪拌した後、再び氷冷水し、1規定塩酸で反応を止めた。得られた混合物を酢酸エチル (100ml) で抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2: 1-1: 1) で精製して、目的物 (2.60g, 8.6%) を無色油状物として得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{calc}} \text{cm}^{-1}$ : 1726, 1306, 1198, 1152, 1090, 774.

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0.97(3H, t, J = 7.1 Hz), 2.80-3.10(3H, m), 3.06(3H, s), 3.35 (1H, d, J = 2.6 Hz), 3.95(2H, d, J = 7.1 Hz), 5.15-5.25(1H, m), 5.89(1H, tt, J = 5.3, 1.3 Hz), 6.85-7.10(3H, m), 7.21(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.61(2H, d, J = 8.6 Hz), 7.94(2H, d, J = 8.6 Hz).

4) (2RS, 3RS)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)ベンジル]プロパン酸

エチル]フェニル]-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)ベンジル]プロパン酸

(2RS, 3RS)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)ベンジル]プロパン酸エチル (2.55g, 5.33ミリモルの) エタノール (20ml) 溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (10.7ml, 10.7ミリモル) を加えて室温で1時間攪拌した。反応液に1規定塩酸 (30ml) を加えて酸性とした後、酢酸エチル (100ml) で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去して、目的物 (2.30g, 9.6%) を油状物として得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{calc}} \text{cm}^{-1}$ : 1715, 1302, 1198, 1148, 1121, 1090, 961.

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 2.80-3.05(2H, m), 3.05(3H, s), 3.08(1H, d, J = 4.0 Hz), 5.22 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.89(1H, tt, J = 5.3, 2.8 Hz), 6.90-7.10(3H, m), 7.22(1H, d, J = 8.0 Hz), 7.60(2H, d, J = 8.2 Hz), 7.90(2H, d, J = 8.2 Hz).

5) (4RS, 5SR)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)ベンジル]プロパン酸 (2.20g, 4.88ミリモルの) テトラヒドロフラン (20ml) 溶液にアジ化ジフェニルホスホリル (1.37ml, 6.35ミリモル) とトリエチルアミン (0.95ml, 6.84ミリモル) を加えて室温で1時間攪拌した。その後、1時間加熱還流した後、水 (100ml) を加えて酢酸エチル (100ml × 2) で抽出した。抽出液を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 1-1: 3) で精製し、析出した結晶をヘキサンを加えて濾取して、目的物 (2.07g, 9.5%) を得た。

mp 123-125°C

$IR_{\text{max}}^{\text{calc}} \text{cm}^{-1}$ : 1740, 1588, 1314, 1152, 1115, 959.

Anal. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_5$  (M<sub>W</sub>447.40)

Calcd: C 51.01; H 3.83; N 13.13

Found: C 50.87; H 3.68; N 12.98.

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 2.20-2.40(2H, m), 3.10(3H, s), 4.25-4.45(1H, m), 5.10(1H, s), 5.89(1H, d, J = 8.8 Hz), 5.90(1H, tt, J = 5.3, 3.0 Hz), 6.80-7.00(2H, m), 7.10-7.20(1H, m), 7.34(1H, d, J = 8.0 Hz), 7.60(2H, d, J = 8.0 Hz).

6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル)ベンジル]プロパン酸



液に 1. 1'-カルボニルジイミダゾール 50. 4 g (311 ミリモル) を室温で加え、そのまま 2 時間撹拌した。この混合物にジメチルスルホキシド 200 ml、マロン酸モノベンジルエステルモノカリウム塩 78. 8 g (339 ミリモル)、塩化マグネシウム 16. 2 g (170 ミリモル) を室温で加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、濃塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチル層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1-2/1)、目的物を得た。淡黄色固体 収量 31. 19 g 収率 35%

酢酸エチル-ジエチルエーテル-ヘキサンより再結晶して、淡黄色結晶を得た。mp 74-75°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 3.94 (1.2H, s), 3.96 (1.8H, s), 4.07 (1.2 Hz, s), 5.20 (1.2H, s), 5.27 (0.8H, s), 5.80 (0.4H, s), 7.22-7.43 (5H, m), 7.84 (0.8H, d, J = 8.8 Hz), 7.97 (1.2H, d, J = 8.4 Hz), 8.08 (0.8H, d, J = 8.0 Hz), 8.12 (1.2H, d, J = 8.8 Hz); IR (KBr) 1721, 1281, 1211, 1204, 1109, 818, 731 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>: C, 69.22; H, 5.16. Found: C, 69.40; H, 5.24.

2) 3-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸ベンジル 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)トルエン 48. 4 g (233 ミリモル)、N-ブロモスクシンイミド 41. 4 g (233 ミリモル)、2, 2'-アズビス(イソプロチロニル) 0. 1 g を四塩化炭素 100 ml 中で 0. 5 時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、白色沈殿を濾過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。集めた母液の溶媒を減圧留去して、3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジルプロミドの粗生成物を淡黄色液体として得た。3-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-3-オキソプロピオン酸ベンジル 66. 08 g (211. 6 ミリモル) の 1, 2-ジメチルエタノール 200 ml 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 8. 89 g (222 ミリモル) を加え、そのま 0. 5 時間撹拌した。これに上で得た 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジルプロミドの 1, 2-ジメチルエタノール 50 ml 溶液を室温で加え、室温で一晩撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1-2/1)、目的物を得た。淡黄色液体 収量 98. 99 g 収率 90%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 3.36 (2H, d, J = 7.2 Hz)

2), 3.95 (3H, s), 4.63 (1H, t, J = 7.4 Hz), 5.03 (1H, d, J = 16.8 Hz), 5.08 (1H, d, J = 15.9 Hz), 5.8 (1H, tt, J = 2.7 Hz, 53.1 Hz), 7.01-7.49 (9H, m), 7.93 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.1 Hz); IR (neat) 1728, 1694, 1281, 1196, 1119 cm<sup>-1</sup> 3) (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸ベンジル

塩化亜鉛 52. 0 g (382 ミリモル) をジエチルエーテル 250 ml 中で撹拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 28. 9 g (764 ミリモル) を室温で加え、そのまま 2 時間撹拌した。混合物の不溶物をろ過で除き (ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸ベンジル 98. 98 g (190. 9 ミリモル) のジエチルエーテル 100 ml 溶液を氷冷下で滴下し、そのまま 1 時間撹拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 6/1-2/1)、目的物を得た。無色液体 収量 69. 90 g 収率 70%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 2.93-3.10 (4H, m), 3.92 (3H, s), 4.83 (1H, d, J = 12.3 Hz), 4.89 (1H, d, J = 12.3 Hz), 5.11 (1H, t, J = 3.6 Hz), 5.87 (1H, t, J = 2.9 Hz, 53.2 Hz), 6.91-7.03 (5H, m), 7.16-7.38 (4H, m), 7.44 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (neat) 3480, 1723, 1281, 1196, 1119 cm<sup>-1</sup>

4) (4RS, 5SR)-5-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸ベンジル 69. 90 g (134. 3 ミリモル) のエタノール 200 ml 溶液を 10% パラジウム/炭素 (50% 含水) 5 g を触媒として、一晩常圧下で水素添加した。触媒をろ過して除いた後、エタノールで洗浄し、集めたろ液の溶媒を減圧留去して、粗 (2RS, 3RS)-3-ヒドロキシ-3-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸を無色泡状物として得た。上で得た泡状物をテトラヒドロフラン 150 ml に溶かし、トリエチルアミン 22. 5 ml (161 ミリモ



ル)、ジフェニルホスホリルアジド40、7g(148ミリモル)を加え、70°Cで一晩撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-酢酸エチル)、N,N-ジメチルホルムアミド・ジイソプロピルエーテルより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量40.33g 収率70%

mp 155-158°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  2.17-2.34 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.25-4.36 (1H, m), 5.07 (1H, br s), 5.87 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.0 Hz), 6.85 (1H, s), 6.94 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.30 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.11 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3250, 1736, 1279, 1206, 1113  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_5 \cdot 0.5\text{DMF} \cdot \text{C}_{55.6}\text{H}_{7.4}\text{N}_{1.45}\text{O}_{1.53}$ : Found: C, 55.60; H, 4.18; N, 4.83.

5) (4RS, 5SR)-5-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-2-オキソ-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (4RS, 5SR)-5-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 20、0.4g(46.89ミリモル)、二炭酸ジ tert-ブチル 12.3g(56.3ミリモル)、4-N,N-ジメチルアミノピリジン0.57g(4.69ミリモル)のアセトニトリル150ml溶液を室温で一晩撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-酢酸エチル)、酢酸エチル・ジイソプロピルエーテル・ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量21.14g 収率86%

mp 140-141°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1.52 (9H, s), 2.59 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 14.3 Hz), 2.91 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.1 Hz), 3.93 (3H, s), 4.81-4.88 (1H, m), 5.73 (1H, d, J = 6.9 Hz), 5.85 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.35 (1H, s), 6.62 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.06 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.7 Hz); IR (KBr) 1786, 1717, 1360, 1331, 1281, 1200, 1113, 1071  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_7$ : Found: C, 56.93; H, 4.78; N, 2.66. Found: C, 57.05; H, 4.76; N, 2.71.

6) 4-[(1RS, 2SR)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロピル 安息香酸メチル (4RS, 5SR)-5-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-2-オキソ-4-[3-(1, 1, 2, 2-テ

ラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル 20、8.2g(39.47ミリモル)のメタノール50ml・テトラヒドロフラン100ml溶液に水酸化ナトリウム1.66g(41.4ミリモル)のメタノール20ml溶液を氷冷下に加え、室温で10分間撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル・ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量16.05g 収率81%

mp 148-150°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1.36 (9H, s), 2.73 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.45 (1H, br s), 3.93 (3H, s), 4.05-4.11 (1H, m), 4.61 (1H, brd, J = 8.4 Hz), 5.03 (1H, br s), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.94 (1H, s), 7.00 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 1.4 Hz, 8.3 Hz), 7.26 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3330, 3206, 1721, 1678, 151, 1300, 1283, 1202, 1175, 1113, 1098  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{NO}_6$ : C, 57.48; H, 5.43; N, 2.79. Found: C, 57.43; H, 5.71; N, 2.62.

#### 【0441】実施例309

4-[(1RS, 2SR)-2-[(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-イル)カルボニル]アミノ]-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロピル 安息香酸メチル

1) 4-[(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロピル]安息香酸メチル 4-[(1RS, 2SR)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロピル]安息香酸メチル 15、7.2g(31.35ミリモル)、濃塩酸10mlのメタノール150ml溶液を60°Cで1時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した後、水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をジイソプロピルエーテル・ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量12.27g 収率98%

mp 100-101°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  2.37 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 13.8 Hz), 2.72 (1H, dd, J = 3.2 Hz, 13.7 Hz), 3.34 (1H, ddd, J = 3.4 Hz, 4.3 Hz, 10.4 Hz), 3.93 (3H, s), 4.77 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.3 Hz), 6.97 (1H, s), 7.02-7.09 (2H, m), 7.29 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.06 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3150-2850, 1725, 1281, 1198, 1111  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{NO}_4$ : C, 56.86; H, 4.77; N, 3.49. Fo

und: C, 56.68; H, 4.92; N, 3.26.

2) 4-[ (1RS, 2SR)-2-[(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[*a*]シクロヘプテン-1-イルカルボニル)アミノ]-1-ヒドロキシ-3-[(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)プロピル]安息香酸メチル

4-[ (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-ヒドロキシ-3-[(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)プロピル]安息香酸メチル 10.80 g (26.9 ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[*a*]シクロヘプテン-1-カルボン酸 5.06 g (26.9 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 4.12 g (22.6 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩 5.16 g (26.9 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジソプロピルエーテルより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 13.24 g 収率 86%

mp 137-138°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.98-2.04 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.4 Hz), 2.95 (1H, dd, J = 4.4 Hz, 14.6 Hz), 3.86 (1H, d, J = 4.2 Hz), 3.93 (3H, s), 4.66-4.72 (1H, m), 5.15 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.79 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.88 (1H, t, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 5.92 (1H, td, J = 5.7 Hz, 11.4 Hz), 6.23 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.97-7.11 (5H, m), 7.16 (1H, dd, J = 1.1 Hz, 7.4 Hz), 7.29 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.06 (2H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) 3256, 2934, 1719, 1636, 1528, 1439, 1285, 1194, 1115, 775 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: C, 65.14; H, 5.11; N, 2.45. Found: C, 64.98; H, 5.39; N, 2.35.

#### 【0442】実施例 310

4-[ (1RS, 2SR)-2-[(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[*a*]シクロヘプテン-1-イルカルボニル)アミノ]-1-ヒドロキシ-3-[(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)プロピル]安息香酸 4-[ (1RS, 2SR)-2-[(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[*a*]シクロヘプテン-1-イルカルボニル)アミノ]-1-ヒドロキシ-3-[(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)プロピル]安息香酸メチル 12.93 g (22.6 ミリモル) のメタノール 40 ml-テトラヒドロフラン 10 ml 溶液に規定水酸化ナトリウム水溶液 6.7, 9 ml (6.7, 9 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、希塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾

燥、溶媒を減圧留去した。得られた固体を酢酸エチル-ジソプロピルエーテルで洗浄して、目的物を得た。白色粉末 収量 10.52 g 収率 83% mp 210-211°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 1.92-2.00 (2H, m), 2.18-2.26 (2H, m), 2.65-2.69 (2H, m), 2.82-2.93 (2H, m), 4.64-4.74 (1H, m), 5.03 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.31 (1H, br s), 5.85 (1H, t, J = 5.3 Hz, 11.8 Hz), 5.98 (1H, tt, J = 3.0 Hz, 53.1 Hz), 6.14 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.89 (1H, d, J = 1.5 Hz, 7.8 Hz), 7.01-7.13 (5H, m), 7.26 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) 3268, 3020-2860, 1686, 1640, 1279, 1202, 1123 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: C, 64.63; H, 4.88; N, 2.51. Found: C, 64.50; H, 4.80; N, 2.39.

#### 【0443】実施例 311

N-[ (1RS, 2SR)-2-[(4-(アミノカルボニル)フェニル)-2-ヒドロキシ-1-[(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル)エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[*a*]シクロヘプテン-1-イルカルボキサミド 4-[ (1RS, 2SR)-2-[(6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[*a*]シクロヘプテン-1-イルカルボニル)アミノ]-1-ヒドロキシ-3-[(3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)プロピル]安息香酸 0.284 g (0.509 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 8.6 mg (0.56 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml-N, N-ジメチルホルムアミド 2 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩 0.11 g (0.56 ミリモル) を加え、室温で 0.5 時間攪拌した。これに塩化アンモニウム 5.4 mg (1.02 ミリモル)、トリエチルアミン 0.21 ml (1.53 ミリモル) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温で 0.5 時間攪拌した。生じた沈殿を集め、水およびジソプロピルエーテルへキサンで洗浄して、目的物を得た。白色粉末 収量 0.227 g 収率 80% mp 197-199°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 1.91-1.99 (2H, m), 2.20-2.25 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.81-2.95 (2H, m), 4.64-4.73 (1H, m), 5.01 (1H, d, J = 4.2 Hz), 5.35 (1H, br s), 5.84 (1H, td, J = 5.1 Hz, 11.7 Hz), 6.00 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 6.11 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.29 (1H, br s), 6.87 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 7.5 Hz), 7.00-7.14 (5H, m), 7.22-7.29 (2H, m), 7.61 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3310, 1636, 1615, 1524, 1206, 1121, 777 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>·0.5H<sub>2</sub>O: C, 63.71; H, 5.17; N, 4.95. Found: C, 63.68; H, 5.30; N, 4.88.

## 【0444】実施例312

N-[ (1RS, 2SR) -2-[4-(ジメチルアミノ)カルボニル]フェニル]-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

アミンとしてジメチルアミン・塩酸塩を用い、実施例311と同様にして、目的物0.244g (8.2%)を白色粉末として得た。

mp 165-166°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1.96-2.05 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.75 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.7 Hz), 2.93 (1H, dd, J = 3.9 Hz, 15.6 Hz), 2.97 (3H, s), 3.11 (3H, s), 4.41 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.67-4.74 (1H, m), 5.03 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.86 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.7 Hz, 53.1 Hz), 5.94 (1H, td, J = 5.6 Hz, 11.3 Hz), 6.26 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.99-7.17 (6H, m), 7.29 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) 3326, 2942, 1638, 1620, 1518, 1194, 1115  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 65.74; H, 5.52; N, 4.79. Found: C, 65.58; H, 5.63; N, 4.81.

## 【0445】実施例313

N-[ (1RS, 2SR) -2-ヒドロキシ-2-[4-(ビペリジノカルボニル)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミドアミンとしてビペリジンを用い、実施例311と同様にして、目的物0.275g (8.6%)を白色結晶として得た。

mp 176-177°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1.51 (2H, br s), 1.68 (4H, br s), 1.96-2.04 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.75 (1H, d, J = 10.7 Hz, 14.6 Hz), 2.95 (1H, dd, J = 3.9 Hz, 14.7 Hz), 3.32 (2H, br s), 3.70 (2H, br s), 4.36 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.67-4.75 (1H, m), 5.03 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.82 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.2 Hz), 5.94 (1H, td, J = 5.7 Hz, 11.3 Hz), 6.25 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.99-7.17 (6H, m), 7.29 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) 3430, 3328, 2940, 2863, 1640, 1516, 1437, 1277, 1209, 1123, 768  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_4$ : C, 67.30; H, 5.81; N, 4.48. Found: C, 67.20; H, 5.78; N, 4.47.

## 【0446】実施例314

N-[ (1RS, 2SR) -2-[4-(アニリノカルボニル)フェニル]-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-

6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

アミンとしてアニリンを用い、実施例311と同様にして、目的物0.275g (8.5%)を白色粉末として得た。

mp 205-206°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ - $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  1.94-2.00 (2H, m), 2.19-2.25 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 5.4 Hz), 2.88 (2H, d, J = 7.5 Hz), 4.68-4.76 (1H, m), 5.06 (1H, t, J = 3.5 Hz), 5.25 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.88 (1H, td, J = 5.6 Hz, 11.4 Hz), 5.95 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 6.17 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 1.1 Hz, 7.4 Hz), 7.01-7.13 (7H, m), 7.27 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.35 (2H, t, J = 7.8 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.76 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.4 Hz), 9.31 (1H, s); IR (KBr) 3297, 2938, 1647, 1532, 1507, 1443, 1323, 1200, 1121, 752, 694  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 68.35; H, 5.10; N, 4.43. Found: C, 68.10; H, 5.07; N, 4.42.

## 【0447】実施例315

N-[ (1RS, 2SR) -2-ヒドロキシ-2-[4-(イソプロピルアミノ)カルボニル]フェニル]-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

アミンとしてイソプロピルアミンを用い、実施例311と同様にして、目的物0.258g (8.4%)を白色粉末として得た。

mp 215-217°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ - $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  1.27 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.93-2.02 (2H, m), 2.19-2.25 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 5.1 Hz), 2.85 (2H, d, J = 7.5 Hz), 4.25-4.32 (1H, m), 4.67-4.75 (1H, m), 5.06 (2H, s), 5.88 (1H, td, J = 5.7 Hz, 11.4 Hz), 5.92 (1H, tt, J = 3.0 Hz, 53.0 Hz), 6.18 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.46 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.80 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 7.5 Hz), 7.01-7.14 (5H, m), 7.26 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3295, 2971, 2930, 1638, 1537, 1213, 1123  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 66.21; H, 5.72; N, 4.68. Found: C, 66.00; H, 5.50; N, 4.65.

## 【0448】実施例316

N-[ (1RS, 2SR) -2-[4-(ベンジルアミノ)カルボニル]フェニル]-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

アミンとしてベンジルアミンを用い、実施例311と同様にして、目的物0.297g (9.0%)を白色粉末として得た。

mp 216-217°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 1.91-1.99 (2H, m), 2.19-2.24 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.86-2.89 (2H, m), 4.62 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.65-4.71 (1H, m), 5.01 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.30 (1H, d, J = 3.3 Hz), 5.84 (1H, td, J = 5.5 Hz, 11.3 Hz), 5.99 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 52.9 Hz), 6.11 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 7.5 Hz), 7.00-7.05 (3H, m), 7.11 (2H, d, J = 9.9 Hz), 7.17-7.39 (7H, m), 7.60 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.05 (1H, t, J = 5.6 Hz); IR (KBr) 3297, 2932, 1638, 1615, 1537, 1200, 1130, 698 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 68.72; H, 5.30; N, 4.33. Found: C, 68.59; H, 5.06; N, 4.22.

#### 【0449】実施例317

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-[(ブチルアミノ)カルボニル]フェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド  
アミンとしてブチルアミンを用い、実施例311と同様にして、目的物O, 2.84 g (91%)を白色粉末として得た。

mp 207-208°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0.96 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.35-1.48 (2H, m), 1.56-1.66 (2H, m), 1.94-2.01 (2H, m), 2.20-2.26 (2H, m), 2.68 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.87 (2H, d, J = 8.4 Hz), 3.42 (2H, q, J = 6.7 Hz), 4.64-4.72 (1H, m), 5.03 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.23 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.86 (1H, td, J = 5.2 Hz, 12.1 Hz), 5.97 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 6.14 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.90 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 7.5 Hz), 7.01-7.17 (7H, m), 7.26 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.59 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.84 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3308, 2934, 1640, 1612, 1537, 1201, 1128, 696 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 66.66; H, 5.92; N, 4.57. Found: C, 66.44; H, 5.88; N, 4.40.

#### 【0450】実施例318

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) (E)-5-(2-メチルフェニル)-3-オキソ-4-ペンテン酸エチル  
2-メチル桂皮酸50.71 g (312.7ミリモル)のテトラヒドロフラン500 ml溶液に1, 1'-カルボニジミズナール5.8 g (34.4ミリモル)を室温で加え、そのまゝ1時間攪拌した。この混合物にマロン酸モノエチルエステルモノカルウム塩5.8 g

(344.4ミリモル)および塩化マグネシウム16.4 g (17.2ミリモル)を室温で加え、60°Cで一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチル層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=9/1-6/1)、目的物を得た。黄色液体 収量37.24 g 収率51%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.29 (1.2H, t, J = 7.1 Hz), 1.32 (1.8H, t, J = 7.1 Hz), 2.43 (1.8H, s), 2.45 (1.2H, s), 3.70 (0.8H, s), 4.23 (0.8H, q, J = 7.2 Hz), 4.24 (1.2H, q, J = 7.1 Hz), 5.17 (0.6H, s), 6.36 (0.6H, dd, J = 1.4 Hz, 15.8 Hz), 6.74 (0.4H, d, J = 15.8 Hz), 7.15-7.35 (3H, m), 7.52-7.61 (1H, m), 7.70 (0.6H, d, J = 15.8 Hz), 7.93 (0.4H, d, J = 16.2 Hz); IR (neat) 2980, 1740, 1636, 1595, 1420, 1236, 1148, 1038, 754 cm<sup>-1</sup>

2) 5-(2-メチルフェニル)ペンテン酸エチル(E)-5-(2-メチルフェニル)-3-オキソ-4-ペンテン酸エチル37.24 g (16.0/3.3ミリモル)のエタノール100 ml溶液に、氷冷下、水素化ほう素ナトリウム3.03 g (8.0/2.3ミリモル)を少しずつ加えた後、そのまゝ10分間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、(E)-3-ヒドロキシ-5-(2-メチルフェニル)ペンタ-4-エン酸エチルの粗生成物を黄色液体として得た。上で得た液体とトリエチルアミン33.5 ml (240ミリモル)の酢酸エチル180 ml溶液に氷冷下、メタンスルホンクロリド2.2 g (9.2ミリモル)を氷冷下滴下し、そのまゝ15分間攪拌した。生じた沈殿(トリエチルアミン塩酸塩)を濾過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた酢酸エチル溶液を、減圧下濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン200 mlに溶かし、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン2.8.8 ml (19.2ミリモル)を加え、室温で0.5時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=15/1-9/1)、5-(2-メチルフェニル)ペンタ-2, 4-ジエン酸エチル((2E, 4E)体と(2Z, 4E)体の混合物)を黄色液体として得た。上で得た液体のエタノール40 ml溶液を10%パラジウム/炭素(50%食水)1.5 gを触媒として、原料が消失するまで常温常圧下水素添加した。触媒を濾過して除いた後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=15/1-6/1)、目的物

を得た。無色液体 収量 13.92g 収率 39%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.25 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.52-1.80 (4H, m), 2.30 (3H, s), 2.34 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.61 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.12 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.12 (4H, s); IR (neat) 2938, 1736, 1181, 745 cm<sup>-1</sup>

### 3) 5-(2-メチルフェニル)ペンタン酸

5-(2-メチルフェニル)ペンタン酸エチル 13.92g (6.3, 1.8ミリモル)、水酸化ナトリウム 5.05g (1.26ミリモル)、水30ml、メタノール50ml、テトラヒドロフラン50mlの混合物を室温で一晩撹拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、ジエチルエーテルにて洗浄後、得られた水溶液を過塩素酸で酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、目的物を得た。白色結晶 収量 12.04g 収率 99%

mp 57-58°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.54-1.82 (4H, m), 2.30 (3H, s), 2.40 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.62 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.12 (4H, s); IR (KBr) 3070-2520, 1698, 1462, 1437, 1406, 1329, 1289, 1260, 1208, 941, 739 cm<sup>-1</sup>

### 4) 1-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オール

5-(2-メチルフェニル)ペンタン酸 11.92g (6.2, 0.0ミリモル)、N, N-ジメチルホルムアミド 2滴のテトラヒドロフラン50ml溶液に室温で塩化オキザリル 8.11ml (9.3, 0.0ミリモル)を滴下した後、そのまゝ 0.5時間撹拌した。反応混合物の溶媒を減圧留去し、酸塩化物を黄色液体として得た。塩化アルミニウム 1.65g (1.24ミリモル)の塩化メチレン 100ml懸濁液に撹拌しながら、これに上り得た酸塩化物の塩化メチレン250ml溶液を1日間かけて滴下した。反応液を氷冷しながら、水を加えて反応を止めた。混合物の塩化メチレン層を分離し、水層をジエチルエーテルで抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサノール/酢酸エチル=9/1)、目的物を得た。淡黄色固体 収量 1.014g 収率 94%

mp 65-66°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.69-1.91 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.67 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.88 (2H, t, J = 6.2 Hz), 7.17 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.30 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.44 (1H, d, J = 7.4 Hz); IR (KBr) 2940, 1671, 1586, 1460, 1271, 793 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O: C, 82.72; H, 8.10. Found: C, 82.68; H, 8.15.

5) 1-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オール

1-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オール

[a] シクロヘプテン-5-オール 9.797g (56.23ミリモル)のメタノール40ml溶液に、氷冷下、水素化ほう素ナトリウム 2.13g (56.2ミリモル)を少しずつ加えた後、室温で1時間撹拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサノール/酢酸エチル=6/1)、酢酸エチル-ヘキサノールより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 8.345g 収率 84%

mp 109-110°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.30-1.42 (1H, m), 1.66-1.86 (4H, m), 1.91-2.05 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.57 (1H, dd, J = 11.1 Hz, 12.9 Hz), 3.08 (1H, ddd, J = 1.6 Hz, 7.9 Hz, 14.5 Hz), 5.01 (1H, dd, J = 3.6 Hz, 9.0 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 1.7 Hz, 7.7 Hz), 7.11 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.32 (1H, d, J = 6.9 Hz); IR (KBr) 3293, 3189, 2928, 1466, 1439, 1096, 1049, 781, 747 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O: C, 81.77; H, 9.15. Found: C, 81.73; H, 8.93.

6) 4-プロモ-1-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オール

1-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オール 8.193g (4.6, 4.8ミリモル)とN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン 1.9g (1.02ミリモル)のヘキサノール100ml溶液に、氷冷下で1.6Mn-ブチリチウムのヘキサノール溶液6.39ml (1.02ミリモル)を滴下した後、35°Cで一晩撹拌した。反応混合物を78°Cに冷却した後、1, 2-ジプロモテトラフルオロエタン 2.42g (9.3, 0.0ミリモル)を加え、撹拌しながら室温まで昇温し、室温で2時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサノール/酢酸エチル=15/1)、目的物を得た。黄色固体 収量 6.439g 収率 54%

ヘキサノールより再結晶して、白色結晶を得た。

mp 74-75°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.25-1.44 (1H, m), 1.57-2.23 (6H, m), 2.26 (3H, s), 2.88 (1H, ddd, J = 1.7 Hz, 6.8 Hz, 14.3 Hz), 3.26 (1H, dt, J = 1.8 Hz, 13.0 Hz), 5.65-5.71 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.26 (1H, d, J = 8.0 Hz); IR (KBr) 3326, 2930, 1456, 1090, 1049, 995, 930, 856, 806 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>BrO: C, 56.49; H, 5.93. Found: C, 56.48; H, 5.83.

7) 1-プロモ-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン

4-プロモ-1-メチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-5-オール 6.213g (2.4, 3.5ミリモル)、p-トルエンスルホン酸-

水和物 0.46 g (2.44 ミリモル) のトルエン 100 ml 溶液をディーン-スタークトラップを取り付けた反応容器中で 0.5 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン)、目的物を得た。無色液体 収量 2.485 g 収率 43%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.99-2.13 (4H, m), 2.31 (3H, s), 2.64 (2H, t, J = 6.3 Hz), 6.22 (1H, td, J = 6.2 Hz, 11.2 Hz), 6.71 (1H, d, J = 11.1 Hz), 6.90 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.1 Hz); IR (neat) 2930, 1451, 1127, 802, 779 cm<sup>-1</sup>

8) 4-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸

1-プロモ-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン 2.485 g (10.48 ミリモル) のジエチルエーテル 30 ml 溶液に、-78°C で

1.6 Mn-ブチリチウムのヘキサン溶液 9.82 ml (15.7 ミリモル) を滴下した後、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を -78°C に冷却した後、砕いたドライアイス 5 g を加え、攪拌しながら室温まで昇温した。反応液を水で希釈した後、ジエチルエーテルにて洗浄し、得られた水溶液を 1 規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗結晶をヘキサンで洗浄して、目的物を得た。白色結晶 収量 1.080 g 収率 51%

mp 152-153°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.91-2.18 (4H, m), 2.43 (3H, s), 2.66 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.26 (1H, td, J = 6.6 Hz, 11.0 Hz), 7.13 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.2 Hz); IR (KBr) 3044-2510, 1686, 1300, 1271, 1258 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>: C, 77.20; H, 6.98. Found: C, 76.98; H, 7.03.

9) N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-4-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール 0.366 g (1.013 ミリモル)、4-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 0.20 g (1.01 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.16 g (1.01 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.19 g (1.01 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナ

トリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通して後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジオプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.461 g 収率 83%

mp 177-178°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.95-2.07 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.59 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.78 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 14.6 Hz), 2.98 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.4 Hz), 3.90 (1H, d, J = 3.9 Hz), 4.58-4.67 (1H, m), 5.03 (1H, t, J = 3.6 Hz), 5.74 (1H, d, J = 7.5 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.0 Hz), 6.02 (1H, td, J = 6.2 Hz, 11.3 Hz), 6.29 (1H, d, J = 11.1 Hz), 6.96-7.11 (7H, m), 7.29 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.42 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.7 Hz); IR (KBr) 3279, 1638, 1512, 1200, 1127 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>F<sub>8</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: C, 66.05; H, 5.17; N, 2.57. Found: C, 66.03; H, 5.21; N, 2.52.

[0451] 実施例 319

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)イソオキサゾール-5-イル]メチル]プロピオン酸エチル]エチル]カルバミン酸 tert-ブチル

1) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)イソオキサゾール-5-イル]メチル]プロピオン酸エチル 3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)-5-イソオキサゾールカルボン酸メチル 1.975 g (8.124 ミリモル) のメタノール 30 ml 溶液に、氷冷下、水素化ほう素ナトリウム 0.40 g (10.6 ミリモル) を少しずつ加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に希塩酸を加え、室温で 1 時間攪拌した後、酢酸エチルで 3 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通して後、溶媒を減圧留去して、3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)イソオキサゾール-5-イル]メタノールの粗生成物を黄色液体 (1.72 g) として得た。上で得た液体、トリエチルアミン 1.70 ml (12.2 ミリモル) の酢酸エチル 40 ml 溶液に氷冷下塩化メタンスルホン 0.75 ml (9.75 ミリモル) を滴下し、そのまま 10 分間攪拌した。生じた沈殿を濾過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた母液の溶媒を減圧留去して、メタンスルホン酸エステルの粗生成物を黄色液体として得た。(4-フルオロベンジル)酢酸エチル 1.88 g (8.94 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン 30 ml 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 0.36 g (8.94 ミリモル) を加え、そのまま 5 時間攪拌した。これに上で得たメタンスルホン酸エステルの 1, 2-ジメトキシエタン 10 ml 溶液を室温で加え、70°C で 4 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無

水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン/酢酸エチル＝9/1-6/1）、目的物を得た。淡黄色液体 収量2.418g 収率73%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.16 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.46 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.16 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.77 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.00 (1H, tt, J = 3.3 Hz, 52.7 Hz), 6.07 (1H, s), 7.18 (2H, t, J = 8.7 Hz), 8.06 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.9 Hz); IR (neat) 1738, 1690, 1601, 1447, 1283, 1233, 1182, 1159 cm<sup>-1</sup>

2) (2RS, 3SR)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)イソオキサゾール-5-イル]メチル]プロピオン酸エチル

塩化亜鉛6.35g (4.6, 6ミリモル)をジエチルエーテル100ml中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム3.53g (9.3, 2ミリモル)を室温に加え、そのまま2時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き（ジエチルエーテルで洗浄）、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキシ-2-[[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)イソオキサゾール-5-イル]メチル]プロピオン酸エチル2.372g

(5.824ミリモル)のジエチルエーテル30ml溶液を水浴下に加え、4時間加熱還流した。反応液に希硫酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン/酢酸エチル＝6/1-3/1）、目的物を得た。無色液体 収量1.402g 収率59%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.72 (1H, d, J = 3.0 Hz), 2.98-3.26 (3H, m), 4.02-4.11 (2H, m), 5.11 (1H, dd, J = 3.3 Hz, 5.1 Hz), 5.93 (1H, s), 6.00 (1H, tt, J = 3.3 Hz, 52.7 Hz), 7.06 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.36 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.6 Hz); IR (neat) 3465, 1728, 1609, 1512, 1449, 1225, 1184, 1146 cm<sup>-1</sup>

3) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)イソオキサゾール-5-イル]メチル]-1, 3-オキサゾリン-2-オン

(2RS, 3SR)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)イソオキサゾール-5-イル]メチル]プロピオン酸エチル1.402g (3.425ミリモル)のメタノール30ml溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液6.85ml (6.85ミリモル)を加え、室温で2

時間攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1規定塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。

集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、(2RS, 3SR)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)イソオキサゾール-5-イル]メチル]プロピオン酸の粗生成物を、無色液体として得た。上で得た液体のテトラヒドロフラン30ml溶液にトリエチルアミン0.57ml (4.11ミリモル)、ジフェニルホスホリアルジド1.04g (3.77ミリモル)を加え、一晩70℃で攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン/酢酸エチル＝3/1-1/1）、ジエチルエーテルヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.921g 収率71%

mp 124-125℃; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 2.48 (1H, dd, J = 5.3 Hz, 15.5 Hz), 2.59 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 15.6 Hz), 4.45-4.53 (1H, m), 5.52 (1H, brs), 5.83 (1H, s), 6.00 (1H, tt, J = 3.2 Hz, 52.7 Hz), 7.12 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.32 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.3 Hz); IR (KBr) 3156, 1755, 1447, 1235, 1209, 1150, 1119 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>F<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 47.63; H, 2.93; N, 7.41. Found: C, 47.60; H, 2.98; N, 7.21.

4) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキシ-4-[[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)イソオキサゾール-5-イル]メチル]-1, 3-オキサゾリン-2-カルボン酸 tert-ブチル

(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)イソオキサゾール-5-イル]メチル]-1, 3-オキサゾリン-2-オン0.866g (2.289ミリモル)、二炭酸ジtert-ブチル0.60g (2.75ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン28mg (0.23ミリモル)のアセトニトリル10ml溶液を室温で一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（酢酸エチル）、酢酸エチル/イソプロピルエーテルヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.785g 収率72%

mp 177-178℃; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.55 (9H, s), 2.81 (1H, dd, J = 9.3 Hz, 15.6 Hz), 3.01 (1H, dd, J = 1.0 Hz, 4.6 Hz, 15.4 Hz), 4.96-5.03 (1H, m), 5.36 (1H, s), 5.72 (1H, d, J = 7.2 Hz), 5.97 (1H, tt, J = 3.3 Hz, 52.8 Hz), 7.04 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.23 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 1802, 1372, 1298, 1163 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>F<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C, 50.22; H, 4.00; N, 5.86. Found: C, 50.

16; H, 3.79; N, 5.88.

5) N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)イソオキサゾール-5-イル]メチル]エチル]カルバミン酸tert-ブチル (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)イソオキサゾール-5-イル]メチル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチル0.735g (1.536ミリモル)のテトラヒドロフラン10ml溶液に水酸化ナトリウム61mg (1.54ミリモル)のメタノール2ml溶液を氷冷下に加え、室温で10分間撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通過した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.626g 収率90%

mp 114-115°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.39 (9H, s), 2.69 (1H, br d, J = 2.7 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 15.3 Hz), 3.01 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 15.5 Hz), 4.09-4.18 (1H, m), 4.89 (1H, br d, J = 7.5 Hz), 4.94 (1H, br s), 6.00 (1H, tt, J = 3.4 Hz, 52.7 Hz), 6.03 (1H, s), 7.08 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.38 (2H, dd, J = 5.1 Hz, 8.4 Hz); IR (KBr) 3360, 1680, 1530, 1449, 1190, 1125 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>F<sub>8</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: C, 50.45; H, 4.68; N, 6.19. Found: C, 50.32; H, 4.58; N, 6.25.

#### 【0452】実施例320

N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)イソオキサゾール-5-イル]メチル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキシミド

N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)イソオキサゾール-5-イル]メチル]エチル]カルバミン酸tert-ブチル0.291g (0.643ミリモル)、過塩酸0.2mlのメタノール5ml溶液を0.5時間60°Cで撹拌した。反応液を水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)イソオキサゾール-5-イル]プロパン-1-オールの粗生成物を、白色固体 (0.227g) として得た。上で得た固体、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸0.13g (0.71ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物0.10g (0.71ミリモル)をアセトニトリル10ml中で撹拌しながら1-

エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩0.14g (0.71ミリモル)を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量0.251g 収率75%

mp 127-128°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.98-2.06 (2H, m), 2.20-2.26 (2H, m), 2.67-2.71 (2H, m), 3.01 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 15.9 Hz), 3.12 (1H, d, J = 3.9 Hz), 3.16 (1H, dd, J = 10.2 Hz, 16.2 Hz), 4.61-4.70 (1H, m), 5.02 (1H, t, J = 3.9 Hz), 6.00 (1H, tt, J = 3.3 Hz, 52.5 Hz), 6.03 (1H, td, J = 5.6 Hz, 11.7 Hz), 6.11 (1H, s), 6.15 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.33 (1H, d, J = 11.7 Hz), 7.05-7.14 (4H, m), 7.16-7.22 (1H, m), 7.42 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.9 Hz); IR (KBr) 3289, 1640, 1514, 1449, 1188, 1146 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>F<sub>8</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 59.77; H, 4.44; N, 5.36. Found: C, 59.82; H, 4.48; N, 5.34.

#### 【0453】実施例321

N-[ (1RS, 2SR)-2-[4-[ (tert-ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル]-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキシミド 4-[ (1RS, 2SR)-2-[ (6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-イルカルボニル)アミノ]-1-ヒドロキシ-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロピル]安息香酸 3.283g (5.888ミリモル)のtert-ブチルアルコール60ml溶液にトリエチルアミン1.23ml (8.833ミリモル)、ジフェニルホルミルアジド1.78g (6.48ミリモル)を加え、80°Cで2日間撹拌した。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/ヘキサン/酢酸エチル=1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量2.714g 収率73% mp 153-156°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.52 (9H, s), 1.95-2.03 (2H, m), 2.16-2.23 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.75 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 14.4 Hz), 2.99 (1H, dd, J = 3.6 Hz, 14.4 Hz), 3.57 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.65-4.75 (1H, m), 5.00 (1H, t, J = 3.6 Hz), 5.74 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.89 (1H, t, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.6 Hz, 11.4 Hz), 6.22 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.52 (1H, s), 6.95-7.16 (6H, m), 7.30 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.38 (4H, s); IR (KBr) 3314, 1694, 1676, 1636, 1532, 1



314, 1211, 1161, 1115  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_5$ : C, 63.33; H, 6.18; N, 5.99. Found: C, 63.30; H, 6.07; N, 5.84.

#### [0454] 実施例 3 22

N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-アミノフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド  
N-[ (1RS, 2SR)-2-[4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル]-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド 1.547 g (2.461 ミリモル)、濃塩酸 0.5 ml のメタノール 10 ml 溶液を 60°C で 2 時間撹拌した。反応液を水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1-1/3)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。淡褐色粉末 収量 0.150 g 収率 12%

mp 153-155°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1.94-2.03 (2H, m), 2.15-2.23 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.77 (1H, dd, J = 10.2 Hz, 14.7 Hz), 3.03 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.4 Hz), 3.19 (1H, d, J = 3.9 Hz), 3.70 (2H, brs), 4.65-4.74 (1H, m), 4.90 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.71 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.3 Hz, 11.7 Hz), 6.20 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.69 (2H, d, J = 8.1 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 1.4 Hz, 7.7 Hz), 7.03-7.15 (5H, m), 7.21-7.32 (3H, m); IR (KBr) 3270, 1642, 1518, 1275, 1198, 1125  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_5$ : C, 65.90; H, 5.34; N, 5.30. Found: C, 65.68; H, 5.15; N, 5.02.

#### [0455] 実施例 3 23

N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(3-イソプロピルベンジル)エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド  
1) 3-イソプロピルベンジルアルコール  
粉末状マグネシウム 3.33 g (13.7 ミリモル)、ヨウ素 1 かけらをテトラヒドロフラン 10 ml 中で撹拌しながら、3-イソプロピルベンゾ [a] シクロヘプテン 10.91 g (5.48 ミリモル)、1, 2-ジブトモエタン 10.3 g (5.48 ミリモル) のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液をゆっくりと滴下した。滴下終了後、70°C で 1 時間撹拌した。この反応液を -78°C に冷却し、砕いたドライアイス 10 g を注意して加え、反応液を撹拌しながら徐々に室温まで昇温した。反応液を水で希釈

し、濃塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層の溶媒を減圧留去し、3-イソプロピル安息香酸の粗生成物を黄色液体として得た。水素化リチウムアルミニウム 3.12 g (8.2 ミリモル) のテトラヒドロフラン 100 ml 懸濁液に、氷冷下、上で得た液体のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液を滴下し、室温で 1 時間撹拌した。反応液を氷冷して、水 3 ml、15% 水酸化ナトリウム水溶液 3 ml、水 7.5 ml を順次滴下して、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、そのまま室温で 1 時間撹拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた母液の溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して (ヘキサン/酢酸エチル = 6/1-3/1)、目的物を得た。黄色液体 収量 5.610 g 収率 68%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  1.26 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.64 (1H, t, J = 5.9 Hz), 2.85-2.99 (1H, m), 4.68 (2H, d, J = 5.6 Hz), 7.15-7.34 (4H, m); IR (neat) 3320, 2961, 1464, 1017, 791, 704  $\text{cm}^{-1}$   
2) 3-(4-フルオロフェニル)-2-(3-イソプロピルベンジル)-3-オキソプロピオン酸エチル  
3-イソプロピルベンジルアルコール 2.595 g (17.27 ミリモル)、トリエチルアミン 3.61 ml (25.9 ミリモル) の酢酸エチル 30 ml 溶液に氷冷下塩化メタンスルホン 2.37 g (20.7 ミリモル) の酢酸エチル 10 ml 溶液を滴下し、そのまま 10 分間撹拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた母液の溶媒を減圧留去して、メタンスルホン酸エステルの粗生成物を黄色液体として得た。(4-フルオロベンゾイル) 酢酸エチル 3.63 g (17.3 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン 30 ml 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁液 0.69 g (17.3 ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間撹拌した。これにて得たメタンスルホン酸エステルの 1, 2-ジメトキシエタン 10 ml 溶液を室温で加え、60°C で一晩撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 9/1-6/1)、目的物を得た。淡黄色液体 収量 5.108 g 収率 86%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  1.13 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.18 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.76-2.90 (1H, m), 3.30 (1H, d, J = 7.4 Hz), 3.31 (1H, d, J = 7.4 Hz), 4.11 (2H, t, J = 7.1 Hz), 4.57 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.00-7.22 (6H, m), 7.96 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 9.0 Hz); IR (neat) 2961, 1738, 1688, 1599, 1507, 1271, 1233, 1159  $\text{cm}^{-1}$   
3) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)

ル)-3-ヒドロキシ-2-(3-イソプロピルベンジル)プロピオン酸エチル塩化亜鉛3.99g(29.3ミリモル)をジエチルエーテル30ml中で撹拌しながら水素化ホウ素ナトリウム2.22g(58.6ミリモル)を室温で加え、そのまま2時間撹拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(4-フルオロフェニル)-2-(3-イソプロピルベンジル)-3-オキソプロピオン酸エチル4.016g(14.65ミリモル)のジエチルエーテル30ml溶液を水冷下に加え、0°Cで20分間撹拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=6/1-3/1)、目的物を得た、無色液体。収量4.166g 収率83%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0.91 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.20 (6H, d, J = 7.2 Hz), 2.78-2.87 (1H, m), 2.91-3.00 (4H, m), 3.87 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.01 (1H, t, J = 3.3 Hz), 6.89-6.93 (2H, m), 7.02-7.08 (3H, m), 7.16 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.38 (2H, dd, J = 5.7 Hz, 8.7 Hz); IR (neat) 3466, 2961, 1736, 1713, 1605, 1510, 1375, 1225, 1179, 1157, 1032, 837 cm<sup>-1</sup>

4) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-イソプロピルベンジル)プロピオン酸(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-イソプロピルベンジル)プロピオン酸エチル4.166g(12.10ミリモル)、水酸化ナトリウム0.97g(24.2ミリモル)、メタノール30ml、水30ml、テトラヒドロフラン30mlの混合物を、60°Cで6時間撹拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1規定塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテルヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶。収量3.208g 収率84%

mp 102-104°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.19 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.77-2.86 (1H, m), 2.89-3.07 (3H, m), 5.04 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.88-6.91 (2H, m), 7.01-7.07 (3H, m), 7.15 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.36 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3341, 3100-2550, 1694, 1514, 1229, 1020, 837, 785, 702 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>FO<sub>3</sub>: C, 72.13; H, 6.69. Found: C, 72.02; H, 6.64.

5) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(3-イソプロピルベンジル)-1, 3-オキサ

ゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(3-イソプロピルベンジル)プロピオン酸2.982g(9.426ミリモル)のテトラヒドロフラン50ml溶液にトリエチルアミン1.58ml(11.3ミリモル)、ジフェニルホスホリアジド2.85g(10.4ミリモル)を加え、65°Cで一晩撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジエチルエーテルヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶。収量2.680g 収率91% mp 153-154°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.21 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.19 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 13.8 Hz), 2.28 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 13.7 Hz), 2.77-2.91 (1H, m), 4.24 (1H, ddd, J = 3.7 Hz, 8.2 Hz, 11.2 Hz), 4.94 (1H, brs), 5.79 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.84-6.87 (2H, m), 7.09-7.24 (4H, m), 7.38 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3306, 2969, 1759, 1723, 1701, 1510, 1424, 1225, 1078, 1007 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>FO<sub>3</sub>: C, 72.82; H, 6.43; N, 4.47. Found: C, 72.81; H, 6.60; N, 4.41.

6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(3-イソプロピルフェニル)プロパン-1-オール

(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(3-イソプロピルベンジル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン2.453g(7.828ミリモル)と水酸化ナトリウム1.25g(31.3ミリモル)をエタノール25ml-水1.5ml中で、3時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、APS-シリカゲルを通して、溶媒を減圧留去した。残留物をジエチルエーテルヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶。収量1.999g 収率89% mp 88-90°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.23 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.30 (1H, dd, J = 10.4 Hz, 13.4 Hz), 2.77 (1H, dd, J = 3.3 Hz, 13.5 Hz), 2.82-2.91 (1H, m), 3.29 (1H, ddd, J = 3.3 Hz, 5.0 Hz, 10.4 Hz), 4.67 (1H, d, J = 5.1 Hz), 6.94-6.98 (2H, m), 7.05-7.11 (3H, m), 7.22 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.38 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3150-2780, 1508, 1215, 1046, 980, 818, 710 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O: C, 75.23; H, 7.72; N, 4.87. Found: C, 75.33; H, 7.82; N, 4.78.

7) N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(3-イソプロピルベンジル)エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェ

ニル)-3-(3-イソプロピルフェニル)プロパン-1-  
オール 0.250 g (0.870 ミリモル)、6、7-  
ジヒドロ-5H-ベンゾ[*a*]シクロヘプテン-1-カルボ  
ン酸 0.16 g (0.87 ミリモル)、1-ヒドロキシ  
ベンゾトリアゾール水合物 0.13 g (0.87 ミリモ  
ル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エ  
チル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイ  
ミド・塩酸塩 0.17 g (0.87 ミリモル) を加え、室  
温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸  
水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで  
乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得  
られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより  
結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.330  
g 収率 83%  
mp 165-167°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.20 (6H,  
d, J = 6.9 Hz), 1.94-2.03 (2H, m), 2.14-2.22 (2H,  
m), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.68 (1H, dd, J = 1  
1.1 Hz, 14.1 Hz), 2.80-2.89 (1H, m), 2.99 (1H, dd,  
J = 4.5 Hz, 14.1 Hz), 4.18 (1H, d, J = 3.9 Hz),  
4.64-4.73 (1H, m), 5.02 (1H, t, J = 3.6 Hz), 5.65  
(1H, d, J = 7.5 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.6 Hz, 11.  
2 Hz), 6.24 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.89 (1H, dd, J =  
0.9 Hz, 7.2 Hz), 6.98-7.15 (7H, m), 7.22 (1H, t, J =  
8.0 Hz), 7.43 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.7 Hz); IR  
(KBr) 3281, 2961, 2942, 1640, 1510, 1225, 833, 704  
cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 78.75; H, 7.  
05; N, 3.06. Found: C, 78.66; H, 7.15; N, 2.98.

#### 【0456】実施例 324

4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオ  
ロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(3-イソプロピル  
ベンジル)エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド (1RS,  
2SR)-2-2-フル-1-(4-フルオロフェニル)-  
3-(3-イソプロピルフェニル)プロパン-1-オール  
0.250 g (0.870 ミリモル)、4-フルオロ-1-  
ナフトエ酸 0.17 g (0.87 ミリモル)、1-ヒド  
ロキシベンゾトリアゾール水合物 0.13 g (0.87  
ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら  
1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジ  
イミド・塩酸塩 0.17 g (0.87 ミリモル) を加  
え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈  
し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグ  
ネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留  
去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテル-ヘ  
キサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収  
量 0.355 g 収率 89%  
mp 159-160°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.18 (3H,  
d, J = 7.2 Hz), 1.19 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.73 (1  
H, dd, J = 11.1 Hz, 14.4 Hz), 2.80-2.89 (1H, m), 3.  
06 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.4 Hz), 4.02 (1H, d, J =  
4.2 Hz), 4.74-4.83 (1H, m), 5.08 (1H, t, J = 3.9

Hz), 5.81 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.96 (1H, dd, J =  
8.1 Hz, 9.9 Hz), 7.01-7.15 (6H, m), 7.25 (1H, t, J =  
7.5 Hz), 7.42-7.47 (3H, m), 7.54 (1H, t, J = 8.  
1 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.07 (1H, d, J =  
8.4 Hz); IR (KBr) 3272, 2965, 1640, 1626, 1601, 15  
39, 1512, 1329, 1264, 1229, 1051, 833, 760 cm<sup>-1</sup>; An  
al. Calcd for C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·0.1H<sub>2</sub>O: C, 75.50; H, 5.9  
4; N, 3.04. Found: C, 75.24; H, 5.94; N, 3.44.

#### 【0457】実施例 325

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-ホルミルフェニル)  
-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフル  
オロエトキシ)ベンジル]エチル]カルバミン酸 t e r  
t-ブチル  
1) (4RS, 5SR)-5-[4-(ヒドロキシメチ  
ル)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフル  
オロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサザリジン-2-  
オン

(4RS, 5SR)-5-[4-(メトキシカルボニル)  
フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオ  
ロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサザリジン-2-オン  
1.518 g (3.552 ミリモル) と水素化ホウ素ナ  
トリウム 1.34 g (3.552 ミリモル) のメタノール  
3 ml-1-テトラヒドロフラン 50 ml 溶液を 6 時間加熱  
還流した。反応液を室温に冷却した後、希塩酸を少し  
づつ加えて室温で 0.5 時間攪拌した後、酢酸エチルで 2  
回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾  
燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲ  
ルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢  
酸エチル = 1/1-1/2)、ジイソプロピルエーテル  
-ヘキサンより結晶化して目的物を得た。白色結晶 収  
量 0.899 g 収率 63%  
mp 124-125°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.75 (1H,  
t, J = 5.9 Hz), 2.26 (1H, dd, J = 10.2 Hz, 13.8 H  
z), 2.33 (1H, dd, J = 4.5 Hz, 13.8 Hz), 4.22-4.29  
(1H, m), 4.75 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.94 (1H, br  
s), 5.83 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 2.8  
Hz, 53.0 Hz), 6.85 (1H, s), 6.96 (1H, d, J = 7.8 H  
z), 7.10 (1H, dd, J = 1.1 Hz, 8.3 Hz), 7.31 (1H,  
t, J = 8.0 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.45 (2H,  
d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3243, 1746, 1208, 1123 cm<sup>-1</sup>;  
Anal. Calcd for C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 57.15; H, 4.2  
9; N, 3.51. Found: C, 56.95; H, 4.05; N, 3.40.

2) 4-[(4RS, 5SR)-2-オキソ-4-(3-  
(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジ  
ル)-1, 3-オキサリジン-5-イル]ベンズアルデヒ  
ド  
塩化オキザリル 5.8 g (4.0 ミリモル) のテ  
トラヒドロフラン 100 ml 溶液に -78°C でジメチル  
スホキシド 6.24 ml (8.0 ミリモル) のテ  
トラヒドロフラン 30 ml 溶液を滴下した。5 分間攪拌した

後、(4RS, 5SR)-5-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 1.71 g (2.9, 3.2ミリモル)のテトラヒドロフラン50mL-ジクロロメタン70mL-ジメチルスルホキシド30mL溶液を-78°Cで加え、15分間攪拌した。これにトリエチルアミン2.4, 5mL (17.6ミリモル)を加え、室温まで昇温した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。淡黄色結晶 収量 1.1, 3.9 g 収率 9.8%

mp 132-133°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 2.26 (1H, dd, J = 9.9 Hz, 13.5 Hz), 2.33 (1H, dd, J = 4.8 Hz, 13.8 Hz), 4.30-4.37 (1H, m), 5.10 (1H, brs), 5.89 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.89 (1H, t, J = 2.8 Hz, 53.1 Hz), 6.85 (1H, s), 6.94 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 8.1 Hz), 7.30 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.57 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.96 (2H, d, J = 8.4 Hz), 10.06 (1H, s); IR (KBr) 3243, 3144, 1742, 1703, 1238, 1198, 1144, 1121, 1090 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>F<sub>8</sub>NO<sub>4</sub>: C, 57.44; H, 3.81; N, 3.53. Found: C, 57.28; H, 3.87; N, 3.39.

3) (4RS, 5SR)-5-(4-ホルミルフェニル)-2-オキソ-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル

4-[ (4RS, 5SR)-2-オキソ-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-5-イル]ペンザルデヒド 1.29 g (2.8, 4.1ミリモル)、二炭酸 tert-ブチル 7.44 g (3.4, 1.1ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0.35 g (2.8, 8.4ミリモル)のアセトニトリル50mL溶液を室温で一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-2/1)、酢酸エチル-ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 1.2, 3.8 g 収率 8.8%

mp 143-144°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.53 (9H, s), 2.59 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 14.6 Hz), 2.94 (1H, dd, J = 4.4 Hz, 14.3 Hz), 4.85-4.91 (1H, m), 5.75 (1H, d, J = 6.9 Hz), 5.84 (1H, t, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.37 (1H, s), 6.60 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 1.4 Hz, 8.0 Hz), 7.05 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.77 (2H, d, J = 8.7 Hz), 9.99 (1H, s); IR (KBr) 1804, 1690, 1364, 1348, 1304, 1196, 1155, 1121, 1092, 1061 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>F<sub>8</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: C, 57.95; H, 4.66; N, 2.8

2. Found: C, 57.88; H, 4.49; N, 2.71.

4) N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-ホルミルフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]カルバミン酸 tert-ブチル

(4RS, 5SR)-5-(4-ホルミルフェニル)-2-オキソ-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル 2.2, 2.0 g (2.4, 5.3ミリモル)のメタノール20mL-テトラヒドロフラン50mL溶液に水酸化ナトリウム 0.3 g (2.5, 8.8ミリモル)のメタノール15mL溶液を氷冷下に加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 8, 6.81 g 収率 7.5% mp 140-142°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.36 (9H, s), 2.75 (2H, d, J = 7.5 Hz), 3.54 (1H, br s), 4.04-4.13 (1H, m), 4.63 (1H, br d, J = 8.1 Hz), 5.06 (1H, br s), 5.89 (1H, t, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 6.94 (1H, s), 7.00 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.06 (1H, d, J = 1.4 Hz, 8.3 Hz), 7.26 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.1 Hz), 10.03 (1H, s); IR (KBr) 3358, 1684, 1530, 1277, 1211, 1169, 1125 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>F<sub>8</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>·0.5H<sub>2</sub>O: C, 57.50; H, 5.45; N, 2.92. Found: C, 57.33; H, 5.27; N, 2.89.

【0458】実施例326

N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-ホルミルフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキシミド N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-ホルミルフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]カルバミン酸 tert-ブチル 8, 4.65 g (1.7, 9.6ミリモル)、トリフルオロ酢酸20mLのテトラヒドロフラン20mL溶液を0, 5時間50°Cで攪拌した。反応液を減圧留去した後、水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して褐色液体を得た。上で得た液体、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 3, 3.8 g (1.8, 0.9ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物 2, 7.5 g (1.8, 0.9ミリモル)をアセトニトリル60mL中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 3, 4.4 g (1.8, 0.9ミリモル)を加え、室温で3日間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無

水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン/酢酸エチル=2/1-3/2）、酢酸エチル/ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量4.388g 収率45%

mp 164-166°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.96-2.04 (2H, m), 2.15-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.82 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.4 Hz), 2.96 (1H, dd, J = 4.4 Hz, 14.6 Hz), 3.96 (1H, d, J = 3.9 Hz), 4.65-4.74 (1H, m), 5.18 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.82 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 2.7 Hz, 53.0 Hz), 5.93 (1H, td, J = 5.7 Hz, 11.4 Hz), 6.23 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.97-7.11 (5H, m), 7.17 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.30 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.1 Hz), 10.03 (1H, s); IR (KBr) 3503, 3252, 1694, 1636, 1537, 1285, 1190, 1107, 775 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>4</sub>: C, 66.54; H, 5.03; N, 2.79. Found: C, 66.20; H, 5.00; N, 2.32.

#### 【0459】実施例327

N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-ホルミルフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.300g (0.554ミリモル)、ピペリジン0.11ml (1.1ミリモル)、酢酸O.06ml (1.1ミリモル)のメタノール0.1ml溶液を室温で1時間攪拌した後、シアノ水素化ほう素ナトリウム70mg (1.1ミリモル)を室温で加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン/酢酸エチル=3:2）クロマトホルム/メタノール=20/1）、ヘキサンより沈降化して、3種の生成物を得た。N-[ (1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-[4-(ピペリジノメチル)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド

白色粉末 収量0.127g 収率38%  
mp 104-106°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.40-1.46 (2H, m), 1.53-1.60 (4H, m), 1.94-2.02 (2H, m), 2.15-2.22 (2H, m), 2.37 (4H, br s), 2.65 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.79 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 14.9 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 4.5 Hz, 14.7 Hz), 3.46 (2H, s), 3.67 (1H, br s), 4.68-4.75 (1H, m), 5.01 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.88 (1H, tt, J = 2.7 Hz, 53.1 Hz), 5.90 (1H, td, J = 5.1 Hz, 12.3 Hz)

z), 6.19 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.95 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 7.8 Hz), 7.01-7.15 (5H, m), 7.26-7.33 (3H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) 3258, 2932, 1632, 1535, 1285, 1198, 1113 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 66.86; H, 6.41; N, 4.44. Found: C, 66.55; H, 6.35; N, 4.54.

N-[ (1RS, 2SR)-2-[4-(シアノ(ピペリジノ)メチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド

白色粉末 収量35mg  
mp 152-154°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.43-1.67 (6H, m), 1.96-2.04 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.51 (4H, br s), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.74-2.84 (1H, m), 2.94-3.02 (1H, m), 3.78 (0.5H, d, J = 3.9 Hz), 3.81 (0.5H, d, J = 4.2 Hz), 4.67-4.74 (1H, m), 4.81 (1H, s), 5.06-5.93 (1H, m), 5.79-5.84 (1H, m), 5.88-5.96 (1H, m), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 6.17-6.24 (1H, m), 6.94-7.17 (6H, m), 7.29 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3353, 2940, 1638, 1522, 1202, 1121 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 68.02; H, 5.87; N, 6.61. Found: C, 67.81; H, 6.02; N, 6.54.

N-[ (1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1-[3-(1, 1, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド

白色粉末 収量41g  
mp 151-152°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.75 (1H, t, J = 5.7 Hz), 1.96-2.04 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.78 (1H, dd, J = 1.0 Hz, 14.7 Hz), 2.99 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 14.6 Hz), 3.61 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.68-4.75 (1H, m), 4.71 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.06 (1H, t, J = 3.6 Hz), 5.77 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.4 Hz, 11.7 Hz), 6.22 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.96-7.16 (6H, m), 7.29 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.46 (2H, d, J = 7.8 Hz); IR (KBr) 3270, 2932, 1638, 1522, 1202, 1123 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>4</sub>: C, 66.07; H, 5.40; N, 2.57. Found: C, 65.88; H, 5.29; N, 2.47.

#### 【0460】実施例328

N-[ (1RS, 2SR)-2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]カルバミン酸 tert-ブチル

1) 3-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル  
3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジルアルコール 10.5 g (46.8 ミリモル)、トリエチルアミン 7.83 ml (56.2 ミリモル) の酢酸エチル 80 ml 溶液に氷冷下塩化メタンスルホン 5.90 g (51.5 ミリモル) の酢酸エチル 20 ml 溶液を滴下し、そのまま 10 分間撹拌した。生じた沈殿を濾して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。集めた母液の溶媒を減圧留去して、メタンスルホン酸エステルの粗生成物を黄色液体として得た。3-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-オキソプロピオン酸エチル 10.66 g (46.83 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン 100 ml 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 1.87 g (46.8 ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間撹拌した。これに上で得たメタンスルホン酸エステルの 1, 2-ジメトキシエタン 100 ml 溶液を室温で加え、60°C で一晩撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 9/1-6/1)、目的物を得た。淡黄色液体 収量 1.7. 22 g 収率 85%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.14 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.36 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.12 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.52 (1H, t, J = 7.4 Hz), 5.89 (1H, t, J = 2.8 Hz), 53.2 Hz), 7.05-7.07 (2H, m), 7.13 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.29 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 0.8 Hz, 8.3 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 2.6 Hz, 8.3 Hz), 8.92 (1H, dd, J = 0.8 Hz, 2.7 Hz) (neat); IR (neat) 1738, 1694, 1582, 1364, 1302, 1277, 1196, 1113 cm<sup>-1</sup>

2) (2RS, 3RS)-3-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル塩化亜鉛 10.8 g (7.9, 0 ミリモル) をジエチルエーテル 50 ml 中で撹拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 5.98 g (15.8 ミリモル) を室温で加え、そのまま 2 時間撹拌した。混合物の不溶物をろ過で除き (ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-オキソ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル 1.7. 14 g (39.5 ミリモル) のジエチルエーテル 50 ml 溶液を氷冷下で加え、そのまま 20 分間撹拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒

を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1-2/1)、目的物を得た。淡黄色液体 収量 1.3. 52 g 収率 79%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0.97 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.90-3.07 (3H, m), 3.28 (1H, d, J = 3.0 Hz), 3.93 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.10 (1H, t, J = 3.3 Hz), 5.89 (1H, t, J = 2.8 Hz, 53.2 Hz), 6.95 (1H, s), 6.98-7.07 (2H, m), 7.27 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 0.5 Hz, 2.5 Hz, 8.3 Hz), 8.39 (1H, dd, J = 0.9 Hz, 2.1 Hz); IR (neat) 3353, 1728, 1588, 1460, 1375, 1302, 1279, 1198, 1119, 1026 cm<sup>-1</sup>

3) (2RS, 3RS)-3-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸 (2RS, 3RS)-3-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸エチル 1.3. 52 g (31.02 ミリモル)、水酸化ナトリウム 2.48 g (62.0 ミリモル)、メタノール 50 ml、テトラヒドロフラン 20 ml、水 50 ml の混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をジソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。淡黄色結晶 収量 1.1. 32 g 収率 90%

mp 88-91°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 2.92-3.11 (3H, m), 5.10 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.88 (1H, t, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.99-7.10 (3H, m), 7.23 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz), 8.34 (1H, d, J = 2.4 Hz); IR (KBr) 3364, 2900-2400, 1686, 1590, 1462, 1316, 1279, 1227, 1202, 1113, 1082 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>ClF<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 50.08; H, 3.46; N, 3.44. Found: C, 50.01; H, 3.53; N, 3.42. 4) (4RS, 5S)-5-(6-クロロピリジン-3-イル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-3-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸 10.94 g (26.83 ミリモル) のテトラヒドロフラン 80 ml 溶液にトリエチルアミン 4.49 ml (32.2 ミリモル)、ジフェニルホスホリアルジド 8.12 g (29.5 ミリモル) を加え、65°C で一晩撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1-1/1)、ジソプロピルエーテルへ

キサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 8.107 g 収率 75%

mp 131-132°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  2.31 (1H, dd,  $J = 10.5$  Hz, 13.8 Hz), 2.38 (1H, dd,  $J = 5.1$  Hz, 13.8 Hz), 4.30-4.38 (1H, m), 5.23 (1H, s), 5.83 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 5.91 (1H, t,  $J = 2.9$  Hz, 5.3 Hz), 6.89 (1H, s), 6.93 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.13 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.32 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.71 (1H, dd,  $J = 2.4$  Hz, 8.4 Hz), 8.39 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz); IR (KBr) 325, 2140, 1208, 1134, 1105, 758  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClF}_4\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 50.45; H, 3.24; N, 6.92. Found: C, 50.41; H, 3.04; N, 6.95.

5) (4RS, 5SR)-5-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-オキソ-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 *tert*-ブチル

(4RS, 5SR)-5-(6-クロロピリジン-3-イル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 7.889 g (19.49ミリモル)、二炭酸ジ-*tert*-ブチル 5.10 g (23.4ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0.24 g (1.95ミリモル) のアセトニトリル 80 ml 溶液を室温で一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル = 3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテルヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 9.444 g 収率 96%

mp 130-131°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  1.54 (9H, s), 2.58 (1H, dd,  $J = 9.7$  Hz, 12.4 Hz), 3.03 (1H, dd,  $J = 4.2$  Hz, 14.2 Hz), 4.83-4.95 (1H, m), 5.70 (1H, d,  $J = 7.0$  Hz), 5.90 (1H, t,  $J = 2.6$  Hz, 5.3 Hz), 6.52-6.57 (2H, m), 7.01 (1H, br d,  $J = 8.2$  Hz), 7.11 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz), 7.19 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.39 (1H, dd,  $J = 2.6$  Hz, 8.4 Hz), 8.19 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz); IR (KBr) 2988, 1796, 1730, 1366, 1343, 1319, 1204, 1154, 1115, 1074, 1024, 845, 760  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{ClF}_4\text{N}_2\text{O}_5$ : C, 52.34; H, 4.19; N, 5.55. Found: C, 52.27; H, 4.03; N, 5.35.

6) N-[ (1RS, 2SR)-2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]カルバミン酸 *tert*-ブチル

(4RS, 5SR)-5-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-オキソ-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 *tert*-ブチル 9.14 g (18.11ミリモル) のメタノール 10 ml-テトラヒドロフラン

50 ml 溶液に水酸化ナトリウム 0.76 g (19.0ミリモル) のメタノール 10 ml 溶液を氷冷下加え、室温で 10 分間撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通して後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 8.441 g 収率 97%

mp 119-121°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1.36 (9H, s), 2.70-2.85 (2H, m), 3.86 (1H, br s), 4.00-4.09 (1H, m), 4.55 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 4.95 (1H, s), 5.90 (1H, t,  $J = 2.8$  Hz, 53.1 Hz), 6.98 (1H, s), 7.03 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.08 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.26-7.36 (2H, m), 7.73 (1H, dd,  $J = 2.3$  Hz, 8.0 Hz), 8.39 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz); IR (KBr) 3378, 3175, 2982, 1682, 1524, 1460, 1196, 1125, 1105  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClF}_4\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 52.67; H, 4.84; N, 5.85. Found: C, 52.95; H, 4.88; N, 5.83.

【0461】実施例 329

N-[ (1RS, 2SR)-2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール N-[ (1RS, 2SR)-2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]カルバミン酸 *tert*-ブチル 8.196 g (17.12ミリモル) とトリフルオロ酢酸 20 ml の混合物を 1 時間室温で撹拌した。反応液を減圧留去した後、水で希釈し、炭酸カルシウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、AP-S-シリカゲルを通して後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテルヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 6.118 g 収率 94%

mp 97-98°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  2.37 (1H, d,  $J = 10.4$  Hz, 13.7 Hz), 2.70 (1H, dd,  $J = 3.2$  Hz, 14.0 Hz), 3.34 (1H, ddd,  $J = 3.5$  Hz, 4.2 Hz, 10.1 Hz), 3.58 (1H, br s), 4.75 (1H, d,  $J = 4.2$  Hz), 5.90 (1H, t,  $J = 2.9$  Hz, 53.1 Hz), 6.98 (1H, s), 7.04 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.09 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.31 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.36 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.75 (1H, dd,  $J = 2.6$  Hz, 8.3 Hz), 8.40 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz); IR (KBr) 3358, 3065-2755, 1588, 1568, 1454, 1279, 1202, 1119, 1100, 1047  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}_2$ : C, 50.74; H, 3.99;

N, 7.40. Found: C, 50.60; H, 3.72; N, 7.13.

2) N-[(1RS, 2SR)-2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール, 0.00 g (2.640ミリモル), 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキシ酸, 0.50 g (2.64ミリモル), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物, 0.40 g (2.64ミリモル) をアセトニトリル 20 ml 中で撹拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩, 0.51 g (2.64ミリモル) を加え、室温で一晩撹拌した。

反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通過した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 1.311 g 収率 91% mp 170-172°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.96-2.05 (2H, m), 2.14-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.79 (1H, dd, J = 11.0 Hz, 14.3 Hz), 3.01 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.4 Hz), 4.29 (1H, d, J = 3.9 Hz), 4.61-4.69 (1H, m), 5.08 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.76 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.0 Hz), 5.94 (1H, td, J = 5.8 Hz, 11.7 Hz), 6.19 (1H, d, J = 11.4 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 7.8 Hz), 7.03-7.18 (5H, m), 7.33 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz), 8.42 (1H, d, J = 2.7 Hz); IR (KBr) 3247, 1634, 1550, 1462, 1277, 1198, 1121 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>ClF<sub>8</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 61.26; H, 4.59; N, 5.10. Found: C, 61.32; H, 4.75; N, 5.07.

【0463】実施例 330  
N-[(1RS, 2SR)-2-ヒドロキシ-2-(6-フェニルピリジン-3-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

N-[(1RS, 2SR)-2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド, 0.523 g (2.953ミリモル), フェニルプロピオン酸, 0.35 g (2.86ミリモル), テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0), 0.22 g (0.19ミリモル) と炭酸ナトリウム, 0.40 g (3.81ミリモル) をトルエン 10 ml-水 10 ml

中で、110°C で 3 日間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル = 3/1-1/1)、ジソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。淡褐色粉末 収量 0.344 g 収率 61%

mp 174-175°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.95-2.03 (2H, m), 2.14-2.20 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.82 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 14.0 Hz), 3.07 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 14.9 Hz), 4.25 (1H, d, J = 3.9 Hz), 4.70-4.79 (1H, m), 5.12 (1H, t, J = 3.3 Hz), 5.79 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.7 Hz, 53.0 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.5 Hz, 11.4 Hz), 6.21 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 1.0 Hz, 7.5 Hz), 7.03-7.17 (5H, m), 7.32 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.40-7.52 (3H, m), 7.75 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 2.3 Hz, 8.3 Hz), 7.99 (2H, dd, J = 2.1 Hz, 8.7 Hz), 8.70 (1H, d, J = 2.1 Hz); IR (KBr) 3270, 2932, 1640, 1518, 1478, 1277, 1200, 1123, 743, 694 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>F<sub>8</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 69.14; H, 5.12; N, 4.74. Found: C, 69.04; H, 5.04; N, 4.71.

【0463】実施例 331

N-[(1RS, 2SR)-2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール, 0.00 g (2.640ミリモル), 4-フルオロ-1-ナフトエ酸, 0.50 g (2.64ミリモル), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物, 0.40 g (2.64ミリモル) をアセトニトリル 20 ml 中で撹拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩, 0.51 g (2.64ミリモル) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通過した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 1.338 g 収率 92%

mp 185-187°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 2.91 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.1 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 3.8 Hz, 14.0 Hz), 4.68-4.78 (1H, m), 4.95 (1H, t, J = 5.0 Hz), 5.61 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.00 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 7.7 Hz, 10.1 Hz), 7.08-7.23 (4H, m), 7.29-7.38 (2H, m), 7.42-7.56 (3H, m), 7.85 (1H, d, J = 9.3 Hz, 7.



93 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.1 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.49 (1H, d, J = 2.1 Hz); IR (KBr) 3291, 1638, 1624, 1539, 1456, 1196, 1125, 837, 766  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_3$ : C, 58.87; H, 3.66; N, 5.08. Found: C, 58.84; H, 3.59; N, 5.13.

#### [0464] 実施例332

4-フルオロ-N-[ (1RS, 2SR) -2-ヒドロキシ-2-(6-フェニルピリジン-3-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド  
N-[ (1RS, 2SR) -2-(6-クロロピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド. 5.16 g (0.937ミリモル), フェニルボロン酸 0.34 g (2.81ミリモル), テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.22 g (0.19ミリモル)と炭酸ナトリウム 0.40 g (3.74ミリモル)をトルエン 10 ml、水 10 ml 中で、110°Cで3日間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-酢酸エチル)、ジソプロピルエーテルヘキサンより結晶化して、目的物を得た。褐色非晶粉末 収量 0.154 g 収率 2.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ -DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  2.95 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.4 Hz), 3.10 (1H, dd, J = 3.6 Hz, 14.1 Hz), 4.82-4.90 (1H, m), 5.12 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.32 (1H, d, J = 3.9 Hz), 5.92 (1H, tt, J = 2.8 Hz, 53.1 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 7.8 Hz, 10.2 Hz), 7.09 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.15 (1H, s), 7.19-7.53 (9H, m), 7.73 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.97-8.07 (4H, m), 8.82 (1H, d, J = 2.4 Hz); IR (KBr) 3289, 1644, 1601, 1532, 1476, 1264, 1236, 1202, 1123, 758  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{25}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3$ : C, 66.89; H, 4.25; N, 4.73. Found: C, 66.57; H, 4.13; N, 4.82.

#### [0465] 実施例333

5-クロロ-N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド  
N-[ (1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール]0.200 g (0.554ミリモル), 5-クロロ-1-ナフトエ酸 0.11 g (0.554ミリモル), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 85 mg (0.554ミリモル)をアセトニトリル 10 ml 中で撹拌しながら1-エチル-3

-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩 0.11 g (0.554ミリモル)を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジソプロピルエーテルヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量 0.258 g 収率 8.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ -DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  2.87 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 14.9 Hz), 2.98 (1H, dd, J = 4.7 Hz, 14.0 Hz), 4.64 (1H, d, J = 3.3 Hz), 4.75-4.84 (1H, m), 5.06 (1H, t, J = 4.1 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.3 Hz), 6.93 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.04-7.16 (5H, m), 7.26-7.32 (3H, m), 7.45-7.62 (5H, m), 8.31 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3270, 1634, 1537, 1512, 1227, 1192, 1119, 785  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}_3$ : C, 61.16; H, 3.85; N, 2.55. Found: C, 61.23; H, 3.86; N, 2.39.

#### [0466] 実施例334

5-フルオロ-N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド  
N-[ (1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]プロパン-1-オール]0.200 g (0.554ミリモル), 5-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.11 g (0.554ミリモル), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 85 mg (0.554ミリモル)をアセトニトリル 10 ml 中で撹拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩 0.11 g (0.554ミリモル)を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジソプロピルエーテルヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量 0.240 g 収率 8.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ -DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  2.89 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 14.6 Hz), 2.98 (1H, dd, J = 4.5 Hz, 14.7 Hz), 4.73 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.75-4.84 (1H, m), 5.07 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.90 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.98 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.05-7.17 (6H, m), 7.26-7.35 (3H, m), 7.41-7.55 (4H, m), 8.12 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3275, 1640, 1541, 1512, 1250, 1229, 1198, 1128, 785  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_3$ : C, 63.04; H, 3.97; N, 2.63. Found: C, 63.09; H, 4.24; N, 2.56.

#### [0467] 実施例335

N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル)

-2-ヒドロキシ-1-[3-(2,3,3-トリフルオロ-1-プロペニル)ベンジル]エチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[*a*]シクロヘプタ-1-カルボキサミド 1) 2,2,3,3-テトラフルオロ-1-(3-メチルフェニル)プロパン-1-オール

マグネシウム 1.4 g (57.9 ミリモル)、ヨウ素 1 かからジエチルエーテル 100 ml 中で撹拌しながら、3-メチルプロモベンゼン 9.0 g (52.6 ミリモル) のジエチルエーテル 200 ml 溶液を室温でゆっくりと滴下し、滴下終了後、室温で一晩撹拌した。この反応液を -78℃ に冷却して、2,2,3,3-テトラフルオロプロピオン酸 25.61 g (175.4 ミリモル) のジエチルエーテル 100 ml 溶液を滴下し、4 時間加熱還流した。反応液に氷冷下 1 規定塩酸を滴下した。ジエチルエーテル層を分離し、水層をジエチルエーテルで抽出した。集めたジエチルエーテル溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1)、目的物を得た。淡黄色液体 収量 27.97 g 収率 72%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 2.45 (3H, s), 6.29 (1H, t, J = 5.5 Hz, 53.6 Hz), 7.42 (1H, d, J = 1.2 Hz, 7.4 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 0.6 Hz, 7.8 Hz), 7.8-7.92 (2H, m); IR (neat) 1698, 1240, 1142, 1115, 1092, 789, 770, 743 cm<sup>-1</sup>

2) 2,2,3,3-テトラフルオロ-1-(3-メチルフェニル)プロパン-1-オール 2,2,3,3-テトラフルオロ-1-(3-メチルフェニル)プロパン-1-オール 9.11 g (41.4 ミリモル) のメタノール 50 ml 溶液に、氷冷下、水酸化ナトリウム 0.76 g (20 ミリモル) を少しずつ加えた後、室温で 1 時間撹拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 9/1-3/1)、目的物を得た。無色液体 収量 6.131 g 収率 67%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 2.35 (1H, d, J = 4.8 Hz), 2.39 (3H, s), 4.95-5.10 (1H, m), 5.97 (1H, dd, J = 3.3 Hz, 8.1 Hz, 53.2 Hz), 7.21-7.36 (4H, m); IR (neat) 3426, 1240, 1161, 1107, 1059, 762, 743 cm<sup>-1</sup>

3) チオ酢酸 O-フェニル O-[2,2,3,3-テトラフルオロ-1-(3-メチルフェニル)プロピル] 2,2,3,3-テトラフルオロ-1-(3-メチルフェニル)プロパン-1-オール 3.814 g (17.17 ミリモル) とフェニルクロロオキシホルムート 3.26 g (18.9 ミリモル) のアセトニトリル 40 ml 溶液に 4-N,N-ジメチルアミノピリジン 4.62 g (37.

8 ミリモル) を氷冷下に加え、室温で一晩撹拌した。生じた沈殿をろ過して除き、アセトニトリルで洗浄した。集めたろ液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 9/1-6/1)、目的物を得た。無色液体 収量 6.189 g 収率 100%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 2.41 (3H, s), 5.89 (1H, t, J = 5.0 Hz, 53.0 Hz), 6.56 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 14.0 Hz), 7.08 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.21-7.49 (7H, m); IR (neat) 1591, 1489, 1279, 1211, 1127, 1107, 1065, 774, 689 cm<sup>-1</sup>

4) 1-メチル-3-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)ベンゼン

チオ酢酸 O-フェニル O-[2,2,3,3-テトラフルオロ-1-(3-メチルフェニル)プロピル] 6.189 g (17.27 ミリモル)、水素化トリブチルスズ 7.49 g (25.7 ミリモル)、2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル) 0.56 g (3.43 ミリモル) のベンゼン 50 ml 溶液を 80℃ で 6 時間撹拌した。反応液を室温に冷却した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン)、目的物を得た。無色液体 収量 1.412 g 収率 40%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 2.36 (3H, s), 3.24 (2H, t, J = 17.7 Hz), 5.69 (1H, t, J = 3.5 Hz, 53.7 Hz), 7.08-7.15 (3H, m), 7.23 (1H, d, J = 7.8 Hz); IR (neat) 1165, 1101, 1057 cm<sup>-1</sup>

5) 3-(4-フルオロフェニル)-2-[3-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]-3-オキソプロピオン酸エチル 1-メチル-3-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)ベンゼン 1.363 g (6.611 ミリモル)、N-プロモスクシンイミド 1.18 g (6.61 ミリモル)、2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル) 30 mg の四塩化炭素 20 ml 溶液を 1.5 時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、白色沈殿を濾過して除き、沈殿をヘキサンで洗浄した。集めた母液の溶媒を減圧留去して、3-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)ベンジルプロピドの粗生成物を無色液体として得た。(4-フルオロフェニル)酢酸エチル 1.39 g (6.61 ミリモル) の 1,2-ジメトキシエタン 30 ml 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 0.26 g (6.61 ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間撹拌した。これに上り得た 3-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)ベンジルプロピドの 1,2-ジメトキシエタン 10 ml 溶液を室温に加え、室温で一晩撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン

／酢酸エチル＝15／1-9／1)、目的物を得た。黄色液体 収量1.849g 収率6.8%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.22 (2H, t, J = 18.0 Hz), 3.32 (1H, d, J = 7.5 Hz), 3.33 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.10 (2H, dq, J = 1.7 Hz, 7.2 Hz), 4.56 (1H, t, J = 7.7 Hz), 5.63 (1H, tt, J = 3.3 Hz, 53.6 Hz), 7.08-7.24 (6H, m), 7.97 (2H, dd, 5.6 Hz, 8.9 Hz); IR (neat) 1738, 1688, 1599, 1508, 1233, 1159, 1101, 849 cm<sup>-1</sup>.  
6) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]プロピオン酸エチル塩化亜鉛1.22g (8.92ミリモル)をジエチルエーテル30ml中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム0.68g (1.78ミリモル)を室温に加え、そのまま2時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(4-フルオロフェニル)-2-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]-3-オキサプロピオン酸エチル1.849g (4.462ミリモル)のジエチルエーテル20ml溶液を氷冷下に加え、そのまま20分間攪拌した。反応液に希硫酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン／酢酸エチル＝3／1)、目的物を得た。無色液体 収量1.378g 収率7.4%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0.91 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.92 (1H, d, J = 2.7 Hz), 2.98 (2H, s), 3.20 (2H, t, J = 17.9 Hz), 3.87 (2H, dq, J = 2.0 Hz, 7.2 Hz), 5.01 (1H, t, J = 3.6 Hz), 5.66 (1H, tt, J = 3.3 Hz, 53.7 Hz), 7.01-7.11 (5H, m), 7.22 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.37 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.6 Hz); IR (neat) 3445, 1715, 1607, 1512, 1375, 1346, 1223, 1159, 1100, 1057, 839 cm<sup>-1</sup>.

7) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]プロピオン酸エチル1.378g (3.309ミリモル)、水酸化ナトリウム0.26g (6.62ミリモル)、メタノール10ml、水5ml、テトラヒドロフラン10mlの混合物を室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、1規定硫酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]プロピオン酸の粗生成物を液体として得た。上で得た液体のテトラヒドロフラン30ml溶液にトリエチルアミン0.55ml (3.97ミリモル)、ジフェニルホスホリアジド1.00g (3.64ミリモル)を加え、65℃で一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン／酢酸エチル＝3／1-1／1)、ジメチルプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量1.022g 収率80%

mp 91-93℃; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 2.24 (1H, d, J = 10.1 Hz, 14.0 Hz), 2.31 (1H, dd, J = 4.8 Hz, 13.5 Hz), 3.22 (2H, t, J = 17.9 Hz), 4.21-4.28 (1H, m), 5.15 (1H, s), 5.72 (1H, tt, J = 3.0 Hz, 5.3 Hz), 5.79 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.95 (1H, s), 6.99 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.10-7.18 (3H, m), 7.28 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.36 (2H, dd, J = 5.1 Hz, 8.4 Hz); IR (KBr) 3241, 1757, 1740, 1512, 1343, 1223, 1167, 1094, 1051, 835, 712 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>F<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 59.22; H, 4.19; N, 3.63. Found: C, 59.20; H, 4.22; N, 3.66.

8) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(2, 2, 3, 3-トリフルオロプロペニル)フェニル]プロパン-1-オール(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン0.880g (2.284ミリモル)と水酸化ナトリウム0.37g (9.14ミリモル)をエタノール10ml-水0.5ml中で、3時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、APS-シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。残留物を酢酸エチル-ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.462g 収率60%

mp 98-99℃; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 2.36 (1H, d, J = 10.2 Hz, 13.5 Hz), 2.81 (1H, dd, J = 3.3 Hz, 13.8 Hz), 3.26-3.32 (1H, m), 4.67 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.07 (1H, d, J = 37.2 Hz), 6.15 (1H, dt, J = 7.2 Hz, 53.8 Hz), 7.05-7.14 (3H, m), 7.28-7.43 (5H, m); IR (KBr) 3100-2750, 1508, 1406, 1362, 1223, 1103, 1042 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O: C, 63.71; H, 5.05; N, 4.13. Found: C, 63.49; H, 5.07; N, 4.12.

9) N-[1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(2, 2, 3, 3-トリフルオロ-1-プロペニル)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[*a*]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(2, 3, 3-トリフルオロ-1-プロペニル)フェニル]プロパン-1-オール 0.100 g (0.295ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[*a*]シクロヘプテン-1-カルボン酸 55 mg (0.29ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 45 mg (0.29ミリモル)をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩 56 mg (0.29ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通して、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジソプロピルエーテルへキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量 0.122 g 収率 81%  
mp 165-167°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.95-2.03 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.76 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.7 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 4.4 Hz, 14.6 Hz), 3.69 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.64-4.73 (1H, m), 5.04 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.72 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.89 (1H, td, J = 5.6 Hz, 11.3 Hz), 6.06 (1H, d, J = 37.2 Hz), 6.14 (1H, d, J = 7.2 Hz, 53.7 Hz), 6.17 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 7.8 Hz), 7.03-7.19 (5H, m), 7.29-7.34 (2H, m), 7.41-7.48 (3H, m); IR (KBr) 3272, 2938, 1638, 1512, 1345, 1227, 1182, 1101, 1038, 772 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>F<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>: C, 70.72; H, 5.34; N, 2.75. Found: C, 70.43; H, 5.26; N, 2.71.

#### 【0468】実施例336

4-フルオロ-N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(2, 3, 3-トリフルオロ-1-プロペニル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド  
(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(2, 3, 3-トリフルオロ-1-プロペニル)フェニル]プロパン-1-オール 0.100 g (0.295ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 56 mg (0.29ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 45 mg (0.29ミリモル)をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩 56 mg (0.29ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通して、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジソプロピルエーテルへキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量 0.122 g 収率 81%  
mp 184-185°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 2.81 (1H,

dd, J = 10.7 Hz, 14.3 Hz), 3.06 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 14.6 Hz), 3.49 (1H, d, J = 3.3 Hz), 4.73-4.82 (1H, m), 5.10 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.89 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.05 (1H, d, J = 37.2 Hz), 6.12 (1H, dt, J = 7.2 Hz, 53.7 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 7.7 Hz, 10.1 Hz), 7.09 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.16-7.57 (9H, m), 7.75 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3275, 1642, 1512, 1229, 1051, 837, 760 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>F<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>: C, 68.10; H, 4.34; N, 2.74. Found: C, 67.77; H, 4.19; N, 2.74.  
【0469】実施例337

N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(2, 3, 3-トリフルオロプロピル)ベンジル]エチル]カルバミン酸 tert-ブチル

1) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-[3-(2, 3, 3-トリフルオロプロピル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル  
(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[3-(2, 3, 3-トリフルオロプロピル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 2.368 g (6.145ミリモル)、二炭酸 tert-ブチル 1.61 g (7.37ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 75 mg (0.61ミリモル)のアセトニトリル 30 ml 溶液を室温で一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル = 3/1-1/1)、目的物を得た。淡黄色液体 収量 3.014 g 収率 100%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.51 (9H, s), 2.57 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 14.0 Hz), 2.90 (1H, dd, J = 4.4 Hz, 14.4 Hz), 3.11 (2H, br t, J = 18.3 Hz), 4.77-4.87 (1H, m), 5.67 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.69 (1H, t, J = 3.2 Hz, 53.8 Hz), 6.60-6.64 (2H, m), 6.93 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.03-7.16 (4H, m); IR (neat) 2982, 1817, 1723, 1514, 1360, 1302, 1227, 1155, 1101, 1067 cm<sup>-1</sup>

2) N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(2, 3, 3-トリフルオロプロピル)ベンジル]エチル]カルバミン酸 tert-ブチル

(4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-[3-(2, 3, 3-トリフルオロプロピル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル 3.014 g (6.209ミリモル)のテトラヒドロフラン 30 ml 溶液に水酸化ナトリウム 0.26 g (6.52ミリモル)のメタノール 10 ml 溶液を氷冷下加え、0°Cで0.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネ

シウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量2.367g 収率83%

mp 168-169°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ -DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  1.30 (9H, s), 2.64-2.78 (2H, m), 3.21 (2H, t, J = 7.7 Hz), 4.05 (1H, br s), 4.54 (1H, s), 4.87 (1H, br s), 5.08 (1H, br d, J = 8.4 Hz), 5.70 (1H, tt, J = 3.9 Hz, 53.4 Hz), 7.01-7.10 (5H, m), 7.21 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.41 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3349, 1680, 1535, 1227, 1173, 1113, 1007, 837  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_5\text{NO}_3$ : C, 60.13; H, 5.70; N, 3.05. Found: C, 60.04; H, 5.73; N, 2.91.

#### 【0470】実施例338

N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド (1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)フェニル]プロパン-1-オール

N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]エチル]カルバミン酸 t e r t -ブチル2, 188g (4, 76.2ミリモル) とトリフルオロ酢酸 10ml の混合物を1時間室温で撹拌した。反応液を減圧留去した後、水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、AP-S-シリカゲルを通して後、溶媒を減圧留去して、目的物を得た。黄色液体 収量1.720g 収率100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  2.35 (1H, dd, J = 10.4 Hz, 13.7 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 3.3 Hz, 13.5 Hz), 3.24 (2H, t, J = 18.6 Hz), 3.25-3.29 (1H, m), 4.66 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.70 (1H, tt, J = 3.2 Hz, 53.8 Hz), 7.04-7.16 (5H, m), 7.28 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.37 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.7 Hz); IR (neat) 3365-2860, 1605, 1508, 1223, 1157, 1101, 1057, 837  $\text{cm}^{-1}$

2) N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)フェニル]プロパン-1-オール 3.00g (0.835ミリモル), 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサン 0.16g

(0.83ミリモル), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物 0.13g (0.83ミリモル) をアセトニトリル 10ml 中で撹拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.16g (0.83ミリモル) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通して後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量0.325g 収率74%

mp 165-166°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1.95-2.04 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.64-2.68 (2H, m), 2.74 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 14.4 Hz), 2.99 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 14.6 Hz), 3.22 (2H, t, J = 18.0 Hz), 3.75 (1H, d, J = 3.9 Hz), 4.65-4.74 (1H, m), 5.02 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.68 (1H, tt, J = 3.4 Hz, 53.7 Hz), 5.70 (1H, d, J = 9.0 Hz), 5.91 (1H, td, J = 5.5 Hz, 11.7 Hz), 6.21 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.91 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.02-7.10 (4H, m), 7.14-7.17 (3H, m), 7.7-7.28 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.43 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3281, 1638, 1514, 1229, 1105, 835  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{F}_5\text{NO}_3$ : C, 68.04; H, 5.33; N, 2.65. Found: C, 67.89; H, 5.34; N, 2.47.

#### 【0471】実施例339

4-フルオロ-N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR) -2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)フェニル]プロパン-1-オール 0.300g (0.835ミリモル), 4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.16g (0.83ミリモル), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物 0.13g (0.83ミリモル) をアセトニトリル 10ml 中で撹拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.16g (0.83ミリモル) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通して後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量0.349g 収率79%

mp 172-173°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ -DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  2.86 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 14.3 Hz), 2.97 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.1 Hz), 3.20 (2H, t, J = 17.9 Hz), 4.73-4.82 (1H, m), 4.92 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.06 (1H, t, J = 3.5 Hz), 5.69 (1H, tt, J = 3.5 Hz, 53.5

Hz), 6.90 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 7.7 Hz, 10.1 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.14-7.29 (5H, m), 7.43 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.50-7.55 (3H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) 3274, 1644, 1539, 1514, 1236, 1103, 1055, 837, 760  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{F}_6\text{N}_2$ : C, 65.54; H, 4.36; N, 2.64. Found: C, 65.53; H, 4.39; N, 2.34.

#### 【0472】実施例340

5-クロロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド  
(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)フェニル]プロパン-1-オール 0.300 g (0.835ミリモル)、5-クロロ-1-ナフトエ酸 0.16 g (0.835ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.13 g (0.835ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で撹拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.16 g (0.835ミリモル) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.285 g 収率 62%  
mp 174-175°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ -DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  2.85 (1H, dd, J = 11.0 Hz, 14.3 Hz), 2.98 (1H, dd, J = 3.6 Hz, 14.7 Hz), 3.21 (2H, t, J = 18.0 Hz), 4.75-4.85 (1H, m), 4.90 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.05 (1H, t, J = 3.5 Hz), 5.69 (1H, t, J = 3.6 Hz), 53.7 Hz), 7.00 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.05-7.29 (5H, m), 7.45-7.56 (5H, m), 8.30 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3275, 1638, 1539, 1514, 1233, 1100, 837, 785, 708  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{ClF}_4\text{N}_2$ : C, 63.57; H, 4.23; N, 2.56. Found: C, 63.39; H, 4.14; N, 2.68.

#### 【0473】実施例341

N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]カルバミン酸 tert-ブチル 2-メチル-2-(3-メチルフェニル)プロピオン酸エチル 3-トリル酢酸エチル 30.92 g (173.5ミリモル) の N、N-ジメチルホルムアミド 150 ml 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物

15.3 g (382ミリモル) を加え、室温で 0.5 時間撹拌した。これにヨウ化メチル 32.2 ml (520ミリモル) を 0°C で加え、室温で一晩撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=50/1-15/1)、目的物を得た。無色液体 収量 30.22 g 収率 84%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  1.19 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.56 (6H, s), 2.35 (3H, s), 4.12 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.03-7.22 (4H, m); IR (neat) 2976, 1730, 1252, 1146, 702  $\text{cm}^{-1}$

2) 2-メチル-2-(3-メチルフェニル)プロパン-1-オール

水素化リチウムアルミニウム 3.52 g (92.9ミリモル) のテトラヒドロフラン 150 ml 懸濁液に、氷冷下、2-メチル-2-(3-メチルフェニル)プロピオン酸エチル 19.16 g (92.88ミリモル) のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液を滴下し、室温で 1 時間撹拌した。反応液を氷冷した後、水 3.5 ml、15% 水酸化ナトリウム水溶液 3.5 ml、水 9 ml を順次滴下して、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、そのまま室温で 2 時間撹拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた母液の溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=6/1)、目的物を得た。無色液体 収量 12.99 g 収率 85%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1.22 (1H, t, J = 6.6 Hz), 1.33 (6H, s), 2.36 (3H, s), 3.61 (2H, d, J = 6.9 Hz), 7.04 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.17-7.27 (3H, m); IR (neat) 3370, 2963, 1042, 783, 704  $\text{cm}^{-1}$

3) 2-メチル-2-(3-メチルフェニル)プロパン-1-オール

塩化オキサリル 15.1 g (119ミリモル) のテトラヒドロフラン 150 ml 溶液に -78°C でジメチルスルホキシド 16.8 ml (237ミリモル) のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液を滴下した。5 分間撹拌した後、2-メチル-2-(3-メチルフェニル)プロパン-1-オール 12.99 g (79.09ミリモル) のテトラヒドロフラン 80 ml 溶液を -78°C で加え、1.5 分間撹拌した。これにトリエチルアミン 6.6 ml (47.5ミリモル) を加え、室温まで昇温した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=15/1)、目的物を得た。淡黄色液体 収量 11.72 g 収率 91%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1.45 (6H, s), 2.36 (3H,

s), 7.07-7.7.12 (3H, m), 7.27 (1H, t, J = 8.0 Hz), 9.49 (1H, s); IR (neat) 2975, 1728, 785, 704  $\text{cm}^{-1}$

4) 1-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)-3-メチルベンゼン (ジエチルアミノ) サルファートリフルオリド 7, 31 g (4.5, 4 ミリモル) の塩化メチレン 20 ml 溶液に -78°C で 2-メチル-2-(3-メチルフェニル) プロパナール 7, 36.0 g (4.5, 3.7 ミリモル) の塩化メチレン 10 ml 溶液を室温で加え、室温で 0.5 時間撹拌した。反応液に水を加え、撹拌した後、塩化メチレン層を分離した。水層はジエチルエーテルで抽出し、集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 30/1)、目的物を得た。無色液体 収量 2, 747 g 収率 33%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  1.33 (3H, dd, J = 1.5 Hz, 16.2 Hz), 1.40 (3H, dd, J = 2.0 Hz, 16.4 Hz), 2.37 (3H, s), 5.29 (1H, dd, J = 13.8 Hz, 45.3 Hz), 7.14-7.18 (3H, m), 7.27 (1H, t, J = 7.8 Hz); IR (neat) 2988, 1387, 1157, 1036, 775, 702  $\text{cm}^{-1}$

5) 2-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル 1-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)-3-メチルベンゼン 2, 747 g (14, 9.1 ミリモル)、N-プロモスチンイミド 2, 65 g (14, 9.1 ミリモル)、2, 2'-アゾビス (イソプロピロニトリル) 0, 1 g の四塩化炭素 30 ml 溶液を 1, 5 時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、白色沈殿を濾過して除き、沈殿をヘキサンで洗浄した。集めた母液の溶媒を減圧留去して、3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ベンジルプロミドの粗生成物を黄色液体として得た。(4-フルオロベンジル)酢酸エチル 3, 13 g (14, 9.1 ミリモル) の 1, 2-ジメチルキエタン 40 ml 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁液 0, 60 g (14, 9.1 ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間撹拌した。これに上で得た液体の 1, 2-ジメチルキエタン 10 ml 溶液を室温で加え、室温で一晩撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1-9/1)、目的物を得た。黄色液体 収量 3, 484 g 収率 60%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.23-1.39 (6H, m), 3.34 (1H, d, J = 7.5 Hz), 3.35 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.55 (0.5H, t, J = 7.7 Hz), 4.58 (0.5H, t, J = 7.5 Hz), 5.25 (0.5H, dd, J = 14.1 Hz, 45.0 Hz), 5.26

(0.5H, dd, J = 13.4 Hz, 45.2 Hz), 7.10 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.16-7.24 (4H, m), 7.97 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 9.0 Hz); IR (neat) 2986, 1736, 1686, 1599, 1508, 1269, 1236, 1159, 1032, 849  $\text{cm}^{-1}$

6) (2RS, 3RS)-2-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル

塩化亜鉛 2, 37 g (17, 4 ミリモル) をジエチルエーテル 50 ml 中で撹拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 1, 32 g (34, 8 ミリモル) を室温で加え、そのまま 2 時間撹拌した。混合物の不溶物をろ過で除き (ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に 2-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル 3, 412 g (8, 695 ミリモル) のジエチルエーテル 20 ml 溶液を氷冷下で加え、そのまま 2 時間撹拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1)、目的物を得た。無色液体 収量 2, 919 g 収率 85%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  0.92 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.25-1.42 (6H, m), 2.89-2.93 (1H, m), 2.96-3.05 (3H, m), 3.86 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.00 (1H, t, J = 3.7 Hz), 5.24 (1H, dd, J = 14.2 Hz, 45.2 Hz), 7.00-7.29 (6H, m), 7.37 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.8 Hz); IR (neat) 3445, 2986, 1728, 1605, 1510, 1375, 1225, 1159, 1032, 839  $\text{cm}^{-1}$

7) (4RS, 5SR)-4-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサリジン-2-オン (2RS, 3RS)-2-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル 2, 849 g (7, 223 ミリモル)、水酸化ナトリウム 0, 58 g (14, 4 ミリモル)、メタノール 10 ml、水 10 ml、テトラヒドロフラン 10 ml の混合物を室温で一晩撹拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、(2RS, 3RS)-2-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸の粗生成物を液体として得た。上で得た液体のテトラヒドロフラン 40 ml 溶液にトリエチルアミン 1, 21 ml (8, 67 ミリモル)、ジフェニルホスホリアルジド 2, 19 g (7, 95 ミリモル) を加え、65°C で一晩撹拌した。反応液の

溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、目的物を得た。白色固体 収量2.245g 収率86%

mp 130-131°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1.28-1.41 (6H, m), 2.20-2.36 (2H, m), 4.21-4.30 (1H, m), 4.97 (1H, s), 5.24 (0.5H, dd, J = 13.7 Hz, 44.9 Hz), 5.25 (0.5H, dd, J = 14.0 Hz, 45.2 Hz), 5.80 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.01-7.39 (8H, m); IR (KBr) 3250, 1742, 1514, 1236, 1223, 1022, 849  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ : C, 65.78; H, 5.58; N, 3.84. Found: C, 65.64; H, 5.50; N, 3.96.

8) (4RS, 5SR)-4-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル

(4RS, 5SR)-4-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 2.124g (5.845ミリモル)、二炭酸ジ tert-ブチル

1.53g (7.01ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン71mg (0.58ミリモル)のアセトニトリル40ml溶液を室温で一晩撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-2/1)、目的物を得た。淡黄色液体 収量2.633g 収率97%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1.24-1.38 (6H, m), 1.49 (4.5H, s), 1.53 (4.5H, s), 2.55-2.64 (1H, m), 2.85-2.96 (1H, m), 4.79-4.86 (1H, m), 5.10 (0.5H, dd, J = 13.2 Hz, 45.0 Hz), 5.17 (0.5H, dd, J = 14.6 Hz, 45.2 Hz), 5.66 (0.5H, d, J = 7.2 Hz), 5.67 (0.5H, d, J = 6.6 Hz), 6.59-6.65 (1H, m), 6.67 (0.5H, s), 6.82 (0.5H, s), 6.91-6.98 (2H, m), 7.04-7.17 (4H, m); IR (neat) 2984, 1817, 1723, 1514, 1358, 1308, 1229, 1155, 1069  $\text{cm}^{-1}$

9) N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]カルバミン酸 tert-ブチル

(4RS, 5SR)-4-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル 2.584g (5.575ミリモル)のテトラヒドロフラン20ml溶液に水酸化ナトリウム0.22g (5.575ミリモル)のメタノール5ml溶液を水冷下に加え、室温で1時間撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去して、目的物を得た。白色固体 収量2.300g 収率94%

mp 148-149°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1.28-1.41 (6H, m), 1.34 (9H, s), 2.65 (1H, dd, J = 10.1 Hz, 14.3 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 4.7 Hz, 14.3 Hz), 3.38 (1H, br s), 4.09 (1H, br s), 4.50 (1H, br s, J = 6.9 Hz), 4.90 (1H, br s), 5.27 (1H, dd, J = 13.7 Hz, 45.2 Hz), 7.07 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.11-7.13 (2H, m), 7.18-7.31 (2H, m), 7.37 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3366, 2988, 1682, 1532, 1514, 1225, 1171, 1007  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 65.89; H, 6.91; N, 3.20. Found: C, 65.62; H, 6.88; N, 3.22.

#### 【0474】実施例342

N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキシミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール

N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]カルバミン酸 tert-ブチル 2.139g (4.889ミリモル)とトリフルオロ酢酸10mlの混合物を1時間室温で撹拌した。反応液を減圧留去した後、水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、AP-S-シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去して、目的物を得た。淡黄色液体 収量1.650g 収率100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1.31 (3H, d, J = 15.3 Hz), 1.38 (3H, d, J = 14.7 Hz), 2.36 (1H, dd, J = 10.2 Hz, 13.5 Hz), 2.81 (1H, dd, J = 3.2 Hz, 13.4 Hz), 3.25-3.32 (1H, m), 4.66 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.28 (1H, dd, J = 13.8 Hz, 45.3 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.11-7.33 (4H, m), 7.37 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.6 Hz); IR (neat) 3360-2860, 1605, 1508, 1387, 1373, 1223, 1157, 1034, 839  $\text{cm}^{-1}$

2) N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキシミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール 0.200g (0.593ミリモル)、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 0.11g (0.593ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物91mg (0.593ミリモル)をアセトニトリル10ml中で撹拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルア



ミノプロビル) カルボジミド・塩酸塩 0.11 g (0.59 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量 0.184 g 収率 61%

mp 102-104°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.25-1.39 (6H, m), 1.95-2.03 (2H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.69-2.82 (1H, m), 2.98-3.03 (1H, m), 3.79 (0.5H, d, J = 3.9 Hz), 3.82 (0.5H, d, J = 3.9 Hz), 4.65-4.74 (1H, m), 5.02 (1H, t, J = 3.6 Hz), 5.24 (0.5H, dd, J = 14.0 Hz, 45.2 Hz), 5.27 (0.5H, dd, J = 13.5 Hz, 45.0 Hz), 5.70 (1H, d, J = 8.7 Hz), 5.88-5.96 (1H, m), 6.30 (1H, d, J = 12.3 Hz), 6.91-6.95 (1H, m), 7.02-7.34 (8H, m), 7.43 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3295, 2938, 1638, 1510, 1225, 1034, 772 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·0.1H<sub>2</sub>O·C, 73.09; H, 6.37; N, 2.75. Found: C, 72.87; H, 6.31; N, 2.62.

【0475】実施例 343  
4-フルオロ-N-[ (1RS, 2SR) -1-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル) ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル] ナフタレン-1-カルボキサミド (1RS, 2SR) -2-アミノ-3-[3-(1, 2-ジフルオロ-2-メチルプロピル) フェニル]-1-(4-フルオロフェニル) プロパノ-1-オール 0.200 g (0.593 ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.11 g (0.59 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 91 mg (0.59 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジミド・塩酸塩 0.11 g (0.59 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量 0.218 g 収率 72%

mp 163-165°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.24-1.38 (6H, m), 2.74-2.87 (1H, m), 3.07 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 14.3 Hz), 3.62-3.64 (1H, m), 4.74-4.83 (1H, m), 5.07 (0.5H, t, J = 4.1 Hz), 5.08 (0.5H, t, J = 3.9 Hz), 5.22 (0.5H, dd, J = 14.9 Hz, 45.2 Hz), 5.27 (0.5H, dd, J = 13.4 Hz, 44.9 Hz), 5.86 (0.5H, d, J = 8.1 Hz), 5.88 (0.5H, d, J = 8.1 Hz), 6.96-

7.37 (8H, m), 7.43-7.57 (4H, m), 7.77-7.84 (1H, m), 8.08 (1H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) 3291, 1642, 1626, 1512, 1231, 837, 768 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·0.2H<sub>2</sub>O·C, 70.22; H, 5.38; N, 2.73. Found: C, 69.96; H, 5.24; N, 2.70.

#### 【0476】実施例 344

N-[ (1RS, 2SR) -2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-ネオペンチルベンジル) エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

1) 4-ネオペンチル安息香酸  
塩化アルミニウム 4.43 g (33.2 ミリモル) の塩化メチレン 20 ml 懸濁液に攪拌しながら、塩化トリクロアセチル 6.04 g (33.2 ミリモル) の塩化メチレン 10 ml 溶液を -78°C で滴下した。反応液を 15 分攪拌した後、-50°C に昇温し、ネオペンチルベンゼン 4.922 g (33.2 ミリモル) の塩化メチレン 10 ml 溶液を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、混合物の塩化メチレン層を分離し、水層をジエチルエーテルで抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をテトラヒドロフラン 30 ml に溶かし、水酸化カリウム 3.73 g (66.4 ミリモル) を水 40 ml に溶かした溶液を加え、室温で 10 分攪拌した。反応液をジエチルエーテルと水で希釈し、水層を分離した。得られた水溶液を濃硫酸で酸性とし、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去、目的物を得た。褐色結晶 収量 5.34 g 収率 84%

ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより再結晶して、白色結晶を得た。

mp 193-194°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0.92 (9H, s), 2.58 (2H, s), 2.24 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.02 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.02 (1H, br s); IR (KBr) 3100-2550, 1682, 1426, 1319, 1296, 951, 731 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>: C, 74.97; H, 8.39. Found: C, 74.85; H, 8.47.

#### 2) 4-ネオペンチルベンジルアルコール

水素化リチウムアルミニウム 1.13 g (29.9 ミリモル) のテトラヒドロフラン 50 ml 懸濁液に、氷冷下、4-ネオペンチル安息香酸 3.830 g (19.9 ミリモル) のテトラヒドロフラン 30 ml 溶液を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応液を氷冷した後、水 1 ml、15% 水酸化ナトリウム水溶液 1 ml、水 2 ml を順次滴下して、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、そのまま室温で 2 時間攪拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた母液の溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=6/1-3/1)、目的物を得た。黄色液

体 収量 2.446 g 収率 69%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0.90 (9H, s), 1.62 (1H, t, J = 5.9 Hz), 2.49 (2H, s), 4.67 (2H, d, J = 5.7 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.27 (2H, d, J = 7.8 Hz); IR (neat) 3330, 2951, 1364, 1017 cm<sup>-1</sup>

3) 3-(3-クロロフェニル)-2-(4-ネオペンチルベンジル)-3-オキソプロピオン酸エチル

4-ネオペンチルベンジルアルコール 2.446 g (13.72ミリモル)、トリエチルアミン 2.87 ml (20.6ミリモル)の酢酸エチル 50 ml 溶液に氷冷下塩化メタンスルホン 1.89 g (16.5ミリモル)の酢酸エチル 10 ml 溶液を滴下し、そのまま 10 分間攪拌した。生じた沈殿を濾過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。集めた母液の溶媒を減圧留去して、メタンスルホン酸エステルの粗生成物を黄色液体として得た。(3-クロロベンジル)酢酸エチル 3.11 g (13.7ミリモル)の 1, 2-ジメトキシエタン 20 ml 溶液に氷冷下 60% 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 0.55 g (13.7ミリモル)を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。これに上で得たメタンスルホン酸エステルの 1, 2-ジメトキシエタン 20 ml 溶液を室温で加え、室温で 3 日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル = 15/1)、目的物を得た。淡黄色液体 収量 4.648 g 収率 88%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0.85 (9H, s), 1.13 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.42 (2H, s), 3.28-3.31 (2H, m), 4.07-4.15 (2H, m), 4.55 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.00 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.09 (1H, t, J = 1.8 Hz); IR (neat) 2953, 1738, 1694, 1229 cm<sup>-1</sup>

4) (2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-ネオペンチルベンジル)プロピオン酸エチル

塩化亜鉛 3.22 g (23.6ミリモル)をジエチルエーテル 30 ml 中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 1.78 g (4.72ミリモル)を室温で加え、そのまま 2 時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き(ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(3-クロロフェニル)-2-(4-ネオペンチルベンジル)-3-オキソプロピオン酸エチル 4.564 g (11.80ミリモル)のジエチルエーテル 30 ml 溶液を氷冷下に加え、そのまま 20 分間攪拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル = 3/1-6/1)、目的物を得た。無色液体 収量 3.828 g 収率 83%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 0.86 (9H, s), 0.95 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.42 (2H, s), 2.84-3.00 (3H, m), 3.13 (1H, d, J = 2.6 Hz), 3.91 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.03 (1H, t, J = 3.1 Hz), 6.98 (4H, s), 7.26 (3H, s), 7.42 (1H, s); IR (neat) 3468, 2951, 1726, 1709, 1476, 1375, 1364, 1236, 1184, 1032 cm<sup>-1</sup>

5) (4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-4-(4-ネオペンチルベンジル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-ネオペンチルベンジル)プロピオン酸エチル 3.756 g (9.657ミリモル)、水酸化ナトリウム 0.77 g (19.3ミリモル)、メタノール 20 ml、水 10 ml、テトラヒドロフラン 20 ml の混合物を室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、(2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-ネオペンチルベンジル)プロピオン酸の粗生成物を白色固体として得た。上で得た固体のテトラヒドロフラン 30 ml 溶液にトリエチルアミン 1.62 ml (11.6ミリモル)、ジフェニルホスホリルアジド 2.92 g (10.6ミリモル)を加え、65℃で一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル = 3/1-1/1)、酢酸エチル-ジオソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 2.517 g 収率 73%

mp 197-198℃; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 0.87 (9H, s), 2.18 (1H, dd, J = 11.0 Hz, 13.6 Hz), 2.30 (1H, dd, J = 4.0 Hz, 13.8 Hz), 2.44 (2H, s), 4.18-4.30 (1H, m), 4.99 (1H, br s), 5.76 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.92 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.24-7.38 (4H, m); IR (KBr) 3268, 2959, 1740, 1240, 1017, 791 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 70.48; H, 6.76; N, 3.91. Found: C, 70.56; H, 7.00; N, 3.62.

6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-(4-ネオペンチルベンジル)プロピオン-1-オール

(4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-4-(4-ネオペンチルベンジル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 2.335 g (6.525ミリモル)と水酸化ナトリウム 1.04 g (26.1ミリモル)をエタノール 30 ml-水 1 ml 中で、5 時間加熱還流した。反応

液を水で希釈し、そのまま0.5時間攪拌した。生じた沈殿を集め、水とジイソプロピルエーテルへキサンで洗浄して、目的物を得た。白色粉末 収量1.814 g  
収率84%

mp 118–120°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0.88 (9H, s), 2.31 (1H, dd,  $J=10.5$  Hz, 13.8 Hz), 2.45 (2H, s), 2.72 (1H, dd,  $J=3.3$  Hz, 13.8 Hz), 3.29 (1H, ddd,  $J=3.3$  Hz, 4.8 Hz, 10.5 Hz), 4.67 (1H, d,  $J=4.5$  Hz), 7.00–7.06 (5H, m), 7.24–7.32 (2H, m), 7.42 (1H, s); IR (KBr) 3130–2770, 2953, 1576, 1476, 1420, 1364, 1192, 1040, 949, 855, 779, 729  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClNO}$ : C, 72.38%; H, 7.90%; N, 4.22%. Found: C, 72.24%; H, 7.97%; N, 4.02%.

7) N-[(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-ネオペンチルベンジル)エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-(4-ネオペンチルフェニル)プロパン-1-オール 0.300 g (0.904ミリモル)、6、7-ジヒドロ-5-ヘンパンジ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 0.17 g (0.903ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水溶液 0.14 g (0.903ミリモル)をアセトニトリル 10 ml、N-ジメチルホルムアミド 2 ml 中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩 0.17 g (0.903ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水酢酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通して、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を、酢酸エチル-ジエチルエーテル-ヘキサンの混合物で結晶化した、目的物を得た。白色粉末 収量 0.377 g 収率 83%

ap 147-149°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0.88 (9H, s), 1.95-2.04 (2H, m), 2.17-2.23 (2H, m), 2.46 (2, s), 3.2, 6.62-7.11 (3H, m), 2.97 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.4 Hz), 4.38 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.63-4.72 (1 H, m), 5.04 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.69 (1H, d, J = 7.5 Hz), 5.99 (1H, td, J = 5.4 Hz, 12.0 Hz), 6.33 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 7.5 Hz), 7.01 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.05 (4H, s), 7.14 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.27-7.35 (3H, m), 7.48 (1H, s); IR (KBr) 3376, 3331, 2999, 1626, 1528, 779.  $\nu_{\text{max}}$ : Anal. Calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClNO}_2$ : C, 76.55; H, 7.23; N, 2.79. Found: C, 76.38; H, 7.19; N, 2.52.

【0477】实施例345

4-フルオロ-N-(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-ネオペンチルベンジル)エチル-ナフタレン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-

ル)-3-(4-ネオペンチルフェニル)プロパン-1-オール 0.300 g (0.940ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトール2.00 g (0.10 g, 0.90ミリモル)、ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.14 g (0.90ミリモル)をアセトニトリル10 ml-N, N-ジメチルホルムアミド2 ml中に溶解しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩 0.17 g (0.90ミリモル)を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通して、海綿に圧縮した。得られた残留物を、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルヘキサンにより精製して、目的物を得た。白色粉末 収量 0.300 g 収率 66%

mp 150–151°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0.89 (9H, s), 2.48 (2H, s), 2.73 (1H, dd,  $J = 11.3$  Hz, 14.6 Hz), 3.04 (1H, dd,  $J = 4.2$  Hz, 14.4 Hz), 4.19 (1H, d,  $J = 4.5$  Hz), 4.72–4.81 (1H, m), 5.11 (1H, t,  $J = 3.9$  Hz), 5.86 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 6.94 (1H, dd,  $J = 8.1$  Hz, 9.9 Hz), 7.04–7.12 (5H, m), 7.27–7.40 (3H, m), 7.46–7.58 (3H, m), 7.94 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 8.08 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz); IR (KBr) 3275, 2955, 1642, 1626, 1541, 1426, 1264, 1236, 1051, 760  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClFNO}_2$ : C, 63.87%; H, 6.20%; N, 2.78%. Found: C, 63.69%; H, 6.02%; N, 2.99%.

【0478】寒施例346

5-クロロ-N-[1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-ネオペンチルベンジル)エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-(4-ネオペンチルフェニル)プロパン-1-オール 0.300 g (0.904ミリモル)、5-クロロ-1-ナフチン酸 0.19 g (0.903ミリモル)、1-ヒドキシベンゾトリアゾール水和物 0.14 g (0.903ミリモル)をアセトニトリル10 mLに、N-ジメチルホルムアミド2 mL中に撹拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩 0.17 g (0.903ミリモル)を加え、室温で一晚撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを溶媒、溶媒を減圧留置した。得られた残留物を、酢酸エチル/ジエチルエーテルで再抽出し、7結晶化し、目的物を得た。白色結晶。収量 0.367 g。収率 78%。

mp 168–169°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz) δ 0.88 (9H, s), 2.46 (2H, s), 2.81 (1H, dd, J = 10.6 Hz, 14.6 Hz), 2.94 (1H, dd, J = 4.6 Hz, 14.4 Hz), 4.72–4.86 (1H, m), 5.04–5.11 (2H, m), 6.97–7.14 (5 H, m), 7.23–7.37 (4H, m), 7.42–7.58 (4H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.29 (1H, d, J = 8.6 Hz); IR

(KBr) 3272, 2957, 1636, 1537, 785  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calc'd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_2$ : C, 71.54; H, 6.00; N, 2.69. Found: C, 71.63; H, 6.09; N, 2.58.

#### [0479] 実施例 347

N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニル) ベンジル] ] カルバミン酸 tert-ブチル

1) 3-(4-フルオロフェニル)-2-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニル) ベンジル]-3-オキソプロピオン酸エチル  
2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-1-(3-メチルフェニル) プロパン-1-オン7.484 g (33.99ミリモル)、N-プロモスクシンイミド6.05 g (34.0ミリモル)、2, 2'-アゾビス(イソプロピロニトリル)0.2 gの四塩化炭素40 ml溶液を1.5時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、白色沈殿を濾過して除去、沈殿をヘキサンで洗浄した。集めた母液の溶媒を減圧留去して、淡黄色液体を得た。(4-フルオロベンゾイル) 酢酸エチル7.15 g (34.0ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン50 ml溶液に氷冷下60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物1.36 g (34.0ミリモル)を加え、そのまゝ0.5時間攪拌した。これに上で得た液体の1, 2-ジメトキシエタン30 ml溶液を室温で加え、室温で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=15/1-9/1)、目的物を得た。黄色液体 収量6.608 g 収率45%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1.12 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.41 (2H, d, J = 7.5 Hz), 3.40-4.15 (2H, m), 4.59 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.28 (1H, tt, J = 5.6 Hz, 52.5 Hz), 7.13 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.44 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.59 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.93-7.96 (2H, m), 8.01 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.9 Hz); IR (neat) 1736, 1686, 1599, 1508, 1302, 1273, 1238, 1159, 1115, 849  $\text{cm}^{-1}$

2) (2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-1-ヒドロキシプロピル) ベンジル] プロピオン酸エチル

塩化亜鉛4.16 g (30.4ミリモル)をジエチルエーテル50 ml中で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム2.31 g (61.1ミリモル)を室温で加え、そのまゝ2時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除去(ジエチルエーテルで洗浄)、水素化ホウ素亜鉛のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(4-フルオロフェニル)-2-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオ

ロプロピオニル) ベンジル]-3-オキソプロピオン酸エチル6.540 g (15.27ミリモル)のジエチルエーテル30 ml溶液を氷冷下で加え、そのまゝ20分間攪拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1)、目的物を得た。淡黄色液体 収量5.958 g 収率90%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0.90 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.78 (1H, s), 2.93-3.03 (4H, m), 3.78-3.89 (2H, m), 4.93-5.03 (2H, m), 5.96 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.5 Hz, 53.2 Hz), 7.03 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.11-7.15 (1H, m), 7.19 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.24-7.28 (2H, m), 7.34 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 9.0 Hz); IR (neat) 3418, 1715, 1607, 1512, 1377, 1229, 1186, 1159, 1100, 1057, 839  $\text{cm}^{-1}$

3) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-1-ヒドロキシプロピル) ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-1-ヒドロキシプロピル) ベンジル] プロピオン酸エチル5.878 g (13.59ミリモル)、水酸化ナトリウム1.09 g (27.2ミリモル)、メタノール20 ml、水30 ml、テトラヒドロフラン20 mlの混合物を室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、(2RS, 3RS)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-1-ヒドロキシプロピル) ベンジル] プロピオン酸の粗生成物を液体として得た。上で得た液体のテトラヒドロフラン50 ml溶液にトリエチルアミン2.27 ml (16.3ミリモル)、ジフェニルホスリルアジド4.12 g (15.0ミリモル)を加え、65℃で一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/2)、目的物を得た。淡黄色液体 収量5.001 g 収率92%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  2.14-2.38 (2H, m), 4.17-4.25 (1H, m), 4.34-4.42 (0.5H, m), 4.87-4.89 (0.5H, m), 4.96 (0.5H, br s), 5.02 (0.5H, br s), 5.73 (0.5H, d, J = 8.7 Hz), 5.78 (0.5H, d, J = 8.7 Hz), 6.08 (1H, dt, J = 9.7 Hz, 53.4 Hz), 6.85 (0.5H, s), 6.99-7.36 (7.5H, m); IR (neat) 3304, 1744, 1514, 1236, 1101, 1067, 735  $\text{cm}^{-1}$

4) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-1-ヒドロキシプロピル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 5.779g (14.40ミリモル)とトリエチルアミン16.1ml (115ミリモル)をジメチルスルホキシド20ml中で攪拌し、これに室温で三酸化硫黄ヒリジン錯体9.17g (57.6ミリモル)のジメチルスルホキシド30ml溶液を加え、そのまま一晩攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、濃塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン/酢酸エチル=2/1-1/1)、目的物を得た。黄色固体 収量3.772g 収率66% ジソプロピルエーテルより再結晶して、白色粉末を得た。

mp 149-150°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  2.41 (2H, d, J = 7.5 Hz), 4.31 (1H, q, J = 7.4 Hz), 5.69 (1H, s), 5.79 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.27 (1H, t, J = 5.4 Hz), 5.2 (6 Hz), 7.1 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.31-7.36 (3H, m), 7.46 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.68 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) 3250, 1740, 1690, 1516, 1240, 1115, 1096  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_3$ : C, 57.15; H, 3.53; N, 3.51. Found: C, 57.12; H, 3.57; N, 3.41.

5) (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-4-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン 2.199g (5.507ミリモル)、二炭酸ジ tert-ブチル 1.44g (6.61ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン67mg (0.55ミリモル)のアセトニトリル30ml溶液を室温で一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)、ジソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量2.178g 収率79%

mp 116-118°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1.52 (9H, s), 2.69 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 14.4 Hz), 2.99 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 14.3 Hz), 4.83 (1H, dd, J = 4.4 Hz, 7.1 Hz, 9.2 Hz), 5.68 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.27 (1H, t, J = 5.6 Hz, 52.5 Hz), 6.94 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.04 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.13 (2H, dd, J = 5.1 Hz, 8.4 Hz), 7.28 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.33 (1H, s), 7.84 (1H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) 1806, 1701, 1516, 1372, 1159, 1113, 1076  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_6$ : C, 57.72; H, 4.44; N, 2.80. Found: C, 57.66; H, 4.41; N, 2.66.

6) N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニル)ベンジル]カルバミン酸 tert-ブチル (4RS, 5SR)-5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-4-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル 2.030g (4.065ミリモル)のテトラヒドロフラン20ml溶液に水酸化ナトリウム0.16g (4.06ミリモル)のメタノール10ml溶液を氷冷下に加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量1.692g 収率88%

mp 157-158°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1.31 (9H, s), 2.76 (1H, dd, J = 9.9 Hz, 14.4 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.1 Hz), 3.07 (1H, s), 4.04-4.13 (1H, m), 4.65 (1H, br d, J = 9.3 Hz), 4.94 (1H, s), 6.29 (1H, t, J = 5.6 Hz, 52.5 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.34-7.48 (4H, m), 7.81 (1H, s), 7.93 (1H, d, J = 6.9 Hz); IR (KBr) 3553, 1682, 1534, 1514, 1242, 1225, 1171, 1113, 1005  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_6$ : C, 58.35; H, 5.11; N, 2.96. Found: C, 58.12; H, 4.94; N, 2.79.

[0480] 実施例348

4-フルオロ-N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニル)ベンジル]カルバミン酸 tert-ブチル 0.423g (0.893ミリモル)のトリフルオロ酢酸5ml溶液を室温で15分間攪拌した。反応液を減圧留去した後、水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去

して淡黄色液体を得た。上で得た液体、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.17 g (0.89 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.14 g (0.89 ミリモル) をアセトニトリル 15 ml 中で撹拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 0.17 g (0.89 ミリモル) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキササン/酢酸エチル=2/1-1/1)、ジソプロピルエーテル-ヘキササンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.364 g 収率 75%  
mp 160-162°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ -DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  2.94 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 14.4 Hz), 3.01 (1H, dd, J = 5.1 Hz, 14.1 Hz), 4.66 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.74-4.83 (1H, m), 5.07 (1H, t, J = 3.6 Hz), 6.26 (1H, tt, J = 5.6 Hz, 52.5 Hz), 6.97-7.11 (4H, m), 7.24 (1H, dd, J = 5.3 Hz, 8.0 Hz), 7.38-7.61 (6H, m), 7.68 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.90 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) 3277, 1703, 1644, 1626, 1601, 1512, 1231, 1113, 835, 762  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_6\text{NO}_3$ : C, 63.86; H, 3.88; N, 2.57. Found: C, 63.49; H, 3.49; N, 2.45.

#### 【0481】実施例 349

4-フルオロ-N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) ビニル) ベンジル] エチル] ナフトアレ-1-カルボキサミド  
臭化メチルトリアゾールホスホニウム 0.36 g (1.00 ミリモル) のテトラヒドロフラン 15 ml 溶液に室温で *tert*-ブトキシカルシウム 0.11 g (1.00 ミリモル) を加え、0.5 時間撹拌した。これに、4-フルオロ-N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニル) ベンジル] エチル] ナフトアレ-1-カルボキサミド 0.181 g (0.332 ミリモル) のテトラヒドロフラン 10 ml 溶液を加え、室温で 3 日間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキササン/酢酸エチル=2/1-1/1)、ジソプロピルエーテル-ヘキササンより結晶化して、目的物を得た。白色固体 収量 0.146 g 収率 81%  
mp 162-163°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ -DMSO- $d_6$ , 200 MHz)  $\delta$  2.86 (1H, dd, J = 10.6 Hz, 14.2 Hz), 2.99 (1H, dd, J = 6.6 Hz, 14.2 Hz), 4.73-4.86 (1H, m), 5.01-5.06 (2H, m), 5.63 (1H, s), 5.75 (1H, tt, J = 4.6 Hz,

53.2 Hz), 5.87 (1H, t, J = 1.7 Hz), 6.96-7.27 (9H, m), 7.37-7.57 (4H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3262, 1642, 1622, 1601, 1537, 1510, 1264, 1229, 1111, 1053, 833, 758  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{F}_6\text{NO}_3$ : C, 61.54; H, 4.33; N, 2.55. Found: C, 65.53; H, 4.04; N, 2.37.

#### 【0482】実施例 350

5-クロロ-N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニル) ベンジル] エチル] ナフトアレ-1-カルボキサミド  
N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル-1-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニル) ベンジル] ] カルバミン酸 *tert*-ブチル 0.462 g (0.976 ミリモル) のトリフルオロ酢酸 5 ml 溶液を室温で 15 分間撹拌した。反応液を減圧留去した後、水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して淡黄色液体を得た。上で得た液体、5-クロロ-1-ナフトエ酸 0.20 g (0.98 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.15 g (0.98 ミリモル) をアセトニトリル 15 ml 中で撹拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 0.19 g (0.98 ミリモル) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキササン/酢酸エチル=2/1-1/1)、ジソプロピルエーテル-ヘキササンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.429 g 収率 78%  
mp 154-155°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ -DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  2.94 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 14.0 Hz), 3.04 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 14.0 Hz), 4.75-4.85 (1H, m), 4.87 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.05 (1H, t, J = 3.9 Hz), 6.28 (1H, tt, J = 5.5 Hz, 52.4 Hz), 7.09 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.23 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.33 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.44-7.56 (6H, m), 7.61 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.91 (1H, s), 7.98 (1H, t, J = 8.4 Hz), 8.30 (1H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) 3279, 1703, 1640, 1537, 1512, 1231, 1113, 787  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{ClF}_5\text{NO}_3$ : C, 61.01; H, 3.88; N, 2.45. Found: C, 61.21; H, 3.96; N, 2.82.

#### 【0483】実施例 351

5-クロロ-N-[ (1RS, 2SR) -2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル) ビニル) ベンジル] エチル] ナフトアレ-1-カルボキサミド

臭化メチルトリフェニルホスホニウム 0.39 g (1.10 ミリモル) のテトラヒドロフラン 15 ml 溶液に室温で *tert*-ブトキシカルウム 0.12 g (1.10 ミリモル) を加え、0.5 時間攪拌した。これに、5-クロロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオニル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド 2.06 g (0.367 ミリモル) のテトラヒドロフラン 10 ml 溶液を加え、室温で 3 日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1-1/1)、ジソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量 0.100 g 収率 4.9%

mp 162-163°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 2.81 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 14.3 Hz), 3.08 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.1 Hz), 3.28 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.79-4.89 (1H, m), 5.08 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.63 (1H, s), 5.72 (1H, tt, J = 4.0 Hz, 53.4 Hz), 5.89 (1H, s), 7.10 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.18-7.32 (7H, m), 7.43-7.50 (3H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.33 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3621, 3248, 1638, 1541, 1508, 1223, 1101, 789 cm<sup>-1</sup> [0484] 実施例 352

N-[(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-1-[4-(2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル)ベンジル]-2-ヒドロキシエチル]カルバミン酸 *tert*-ブチル 1) 3-メチル-1-(4-メチルフェニル)ブタン-2-オン マグネシウム 2.25 g (9.25 ミリモル)、ヨウ素 1 かけらをジエチルエーテル 400 ml 中で攪拌しながら、4-メチルベンジルクロリド 6.5 g (46.3 ミリモル) のジエチルエーテル 500 ml 溶液を室温でゆっくりと滴下し、滴下終了後、室温で 0.5 時間攪拌した。この反応液にイソブチロニトリル 2.13 g (3.08, 3 ミリモル) のジエチルエーテル 100 ml 溶液を氷冷下で滴下し、室温で一晩攪拌した。反応液に 1 規定塩酸を氷冷下滴下し、室温で 1 時間攪拌した。混合物のジエチルエーテル層を分離し、水層をジエチルエーテルで抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1-9/1)、目的物を得た。淡黄色液体 収量 5.26 g 収率 9.7%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.09 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.33 (3H, s), 2.67-2.77 (1H, m), 3.70 (2H, s), 7.08 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.13 (2H, d, J = 7.8 Hz);

IR (neat) 2971, 1713, 1514, 1464, 1042, 781 cm<sup>-1</sup>

2) 4-(2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル)トルエン 3-メチル-1-(4-メチルフェニル)ブタン-2-オン 25.00 g (141.8 ミリモル) と (ジエチルアミノ)サルファートリフルオリド 25.1 g (156 ミリモル) の混合物を室温で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、攪拌した後、ジエチルエーテルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して (ヘキサン/ヘキサン/酢酸エチル = 20/1)、目的物を得た。無色液体 収量 8.562 g 収率 3.1%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.04 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.91-2.05 (1H, m), 2.33 (3H, s), 3.09 (2H, t, J = 17.0 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.4 Hz); IR (neat) 2975, 1514, 999 cm<sup>-1</sup>

3) (4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-4-[4-(2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル)ベンジル]-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 *tert*-ブチル 4-(2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル)トルエン 4.06 g、N-プロモスクシンミド 3.64 g (20.5 ミリモル)、2, 2'-アズビス(イソブチロニトリル) 30 mg の四塩化炭素 30 ml 溶液を 1.5 時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、白色沈殿を濾過して除き、沈殿をヘキサンで洗浄した。集めた母液の溶媒を減圧留去して、黄色液体を得た。(3-クロロベンゾイル)酢酸エチル 4.64 g (20.5 ミリモル) の 1, 2-ジメトキシエタン 40 ml 溶液に氷冷下 60% 水酸化ナトリウムの流動パラフィン懸濁液 0.82 g (20.5 ミリモル) を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。これに上で得た液体の 1, 2-ジメトキシエタン 20 ml 溶液を室温で加え、室温で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1-9/1) に通し、3-(3-クロロフェニル)-2-[4-(2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル)ベンジル]-3-オキサゾリジン酸エチルの粗生成物を黄色液体として得た。塩化亜鉛 2.49 g (18.3 ミリモル) をジエチルエーテル 30 ml 中で攪拌しながら水酸化ホウ素ナトリウム 1.38 g (36.6 ミリモル) を室温で加え、そのまま 2 時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除き (ジエチルエーテルで洗浄)、水酸化ホウ素亜塩のジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、上で得た液体のジエチルエーテル 20 ml 溶液を氷冷下で加え、そのまま 20 分間攪拌した。反応液に希塩酸を少しずつ加えて過

剰の水素化ホウ素亜鉛を分解した後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=9/1-6/1）に通し、（2RS, 3RS）-3-（3-クロロフェニル）-2-〔4-（2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル）ベンジル〕-3-ヒドロキシプロピオン酸エチルの粗生成物を黄色液体として得た。上で得た液体、1規定水酸化ナトリウム水溶液 9.26 ml（9.26ミリモル）、メタノール 20 ml、テトラヒドロフラン 20 ml の混合物を室温で一晩撹拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、（2RS, 3RS）-3-（3-クロロフェニル）-2-〔4-（2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル）ベンジル〕-3-ヒドロキシプロピオン酸エチルの粗生成物を黄色固体として得た。上で得た固体のテトラヒドロフラン 40 ml 溶液にトリエチルアミン 0.77 ml（5.56ミリモル）、ジフェニルホスホリルアジド 1.40 g（5.09ミリモル）を加え、65℃で一晩撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=3/1-1/1）に通し、（4RS, 5SR）-5-（3-クロロフェニル）-4-〔4-（2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル）ベンジル〕-1, 3-オキサゾリジン-2-オンの粗生成物を白色固体として得た。上で得た固体、二炭酸ジ tert-ブチル 0.69 g（3.18ミリモル）、4-N,N-ジメチルアミノピリジン 3.2 mg（0.27ミリモル）のアセトニトリル 30 ml 溶液を室温で一晩撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン/酢酸エチル=9/1-6/1）、目的物を得た。淡黄色液体 収量 0.684 g 収率 7%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.03 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.49 (9H, s), 1.88-2.02 (1H, m), 2.57 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 14.1 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 4.7 Hz, 14.3 Hz), 3.02 (2H, t, J = 17.3 Hz), 4.82 (1H, ddd, J = 4.9 Hz, 7.1 Hz, 8.5 Hz), 5.64 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.63 (2H, d, J = 7.8 Hz), 6.99-7.05 (3H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 7.27 (1H, d, J = 8.1 Hz); IR (neat) 2980, 1809, 1728, 1360, 1312, 1195, 1071, 733 cm<sup>-1</sup>

4) N-〔〔1RS, 2SR〕-2-（3-クロロフェニル）-1-〔4-（2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル）ベンジル〕-2-ヒドロキシエチル〕カルバミド tert-ブチル  
〔4RS, 5SR〕-5-（3-クロロフェニル）-4-〔4-（2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル）ベンジル〕-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸

tert-ブチル 0.684 g（1.385ミリモル）のテトラヒドロフラン 20 ml 溶液に水酸化ナトリウム 58 mg（1.45ミリモル）のメタノール 2 ml 溶液を氷冷下に加え、そのまま 0.5 時間撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル/ジイソプロピルエーテル/ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量 0.524 g 収率 81%  
mp 139-141°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.03 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.37 (9H, s), 1.85-2.06 (1H, m), 2.64 (1H, dd, J = 10.2 Hz, 14.6 Hz), 2.75 (1H, dd, J = 5.4 Hz, 14.6 Hz), 3.09 (2H, t, J = 17.0 Hz), 3.63 (1H, br s), 4.12 (1H, br s), 4.53 (1H, br s, J = 6.2 Hz), 4.91 (1H, br s), 7.07 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.28 (3H, s), 7.41 (1H, s); IR (KBr) 3358, 2984, 1682, 1530, 1167, 1009 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 64.16; H, 6.89; N, 2.99. Found: C, 64.21; H, 6.90; N, 3.01.

#### 【0485】実施例 353

N-〔〔1RS, 2SR〕-2-（3-クロロフェニル）-1-〔4-（2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル）ベンジル〕-2-ヒドロキシエチル〕-4-フルオロナフタレン-1-カルボキサミド  
N-〔〔1RS, 2SR〕-2-（3-クロロフェニル）-1-〔4-（2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル）ベンジル〕-2-ヒドロキシエチル〕カルバミド tert-ブチル 0.200 g（0.427ミリモル）のトリフルオロ酢酸 2 ml 溶液を室温で 15 分間撹拌した。反応液を減圧留去した後、水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して白色固体を得た。上で得た固体、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 81 mg（0.43ミリモル）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水溶液 55 mg（0.43ミリモル）をアセトニトリル 10 ml 中で撹拌しながら 1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド・塩酸塩 82 mg（0.43ミリモル）を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン/酢酸エチル=2/1-1/1）、ジイソプロピルエーテル/ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.153 g 収率 66%  
mp 181-182°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz) δ 1.02 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.02 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.86-2.06 (1H, m), 2.80-2.97 (2H, m), 3.09 (2H, t, J = 17.2 Hz), 4.68-4.82 (1H, m), 5.07 (1H, t,



J = 4.0 Hz), 5.19 (IH, d, J = 3.6 Hz), 6.98-7.37 (9 H, m), 7.40-7.58 (4H, m), 7.82 (IH, d, J = 8.2 Hz), 8.06 (IH, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3297, 1640, 1534, 1264, 1057, 774, 760  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{ClF}_3\text{NO}_2$ : C, 68.95; H, 5.41; N, 2.59. Found: C, 68.88; H, 5.33; N, 2.55.

#### 【0486】実施例354

5-クロロ-N-[ (1RS, 2SR) -2-(3-クロロフェニル)-1-[4-(2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル)ベンジル]-2-ヒドロキシエチル]ナフタレン-1-カルボキサミド  
N-[ (1RS, 2SR) -2-(3-クロロフェニル)-1-[4-(2, 2-ジフルオロ-3-メチルブチル)ベンジル]-2-ヒドロキシエチル]カルバミン酸tert-ブチル 0.200 g (0.427ミリモル)のトリフルオロ酢酸2ml溶液を室温で15分間攪拌した。反応液を減圧留去した後、水を希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して白色固体を得た。上で得た固体、5-クロロ-1-ナフトエ酸88mg (0.43ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物65mg (0.43ミリモル)をアセトニトリル10ml中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド・塩酸塩82mg (0.43ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサノール/酢酸エチル=2/1-1/1)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサノールで結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量0.178g 収率75%

mp 170-171°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ -DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  1.02 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.03 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.89-2.03 (1H, m), 2.86 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 14.1 Hz), 2.95 (1H, dd, J = 4.5 Hz, 14.4 Hz), 3.10 (2H, t, J = 17.4 Hz), 4.73-4.82 (1H, m), 5.05 (1H, t, J = 3.8 Hz), 5.19 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.16-7.38 (8H, m), 7.44-7.58 (5H, m), 7.64 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.29 (1H, d, J = 8.7 Hz); IR (KBr) 3272, 1638, 1535, 1202, 785  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 66.91; H, 5.25; N, 2.52. Found: C, 67.01; H, 5.27; N, 2.41.

#### 【0487】実施例355

4-フルオロ-N-[ (1RS, 2SR) -2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(tert-ペンチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド  
1) 4-(tert-ペンチル)ベンジルアルコール  
tert-ペンチルベンゼン 0.04 g (67.72ミリモル)とヘキサメチレンテトラミン 9.49 g (6

7.7ミリモル)のトリフルオロ酢酸100ml溶液を90°Cで一晩攪拌した。反応液を減圧留去した後、水で希釈し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して4-(tert-ペンチル)ベンジルアルコールの粗生成物を暗褐色液体として得た。上で得た液体のメタノール100ml溶液に、氷冷下、水素化ほう素ナトリウム 1.28 g (33.9ミリモル)を少しずつ加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮した後、水で希釈し、ジエチルエーテルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサノール/酢酸エチル=9/1-6/1)、目的物を得た。黄色液体 収量10.83g 収率74%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0.68 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.28 (6H, s), 1.65 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.66 (2H, d, J = 5.7 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.7 Hz); IR (neat) 3281, 2965, 1462, 1015  $\text{cm}^{-1}$

2) 3-(3-クロロフェニル)-3-オキソ-2-[4-(tert-ペンチル)ベンジル]プロピオン酸エチル  
4-(tert-ペンチル)ベンジルアルコール 4.075 g (2.86ミリモル)、トリエチルアミン 4.78ml (34.3ミリモル)の酢酸エチル50ml溶液に氷冷下塩化メタンスルホン 3.14 g (27.4ミリモル)の酢酸エチル10ml溶液を滴下し、そのまま10分間攪拌した。生じた沈殿を濾過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。集めた母液の溶媒を減圧留去して、メタンスルホン酸エステルの粗生成物を黄色液体として得た。(3-クロロベンジル)酢酸エチル 5.18 g (22.9ミリモル)の1, 2-ジメトキシエタン40ml溶液に氷冷下60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁液 0.91 g (22.9ミリモル)を加え、そのまま0.5時間攪拌した。これに上で得たメタンスルホン酸エステルの1, 2-ジメトキシエタン20ml溶液を室温で加え、50°Cで一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサノール/酢酸エチル=15/1)、目的物を得た。黄色液体 収量6.969g 収率79%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0.62 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.12 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.23 (6H, s), 1.59 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.26 (1H, dd, J = 7.5 Hz, 14.1 Hz), 3.32 (1H, dd, J = 7.2 Hz, 14.4 Hz), 4.10 (1H, q, J = 7.0 Hz), 4.11 (1H, q, J = 7.2 Hz), 4.54 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.36 (1H, t, J = 8.0 Hz),

7.51 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 7.8 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 7.8 Hz), 7.89 (1H, t, J = 1.8 Hz); IR (neat) 2965, 1736, 1692, 1229  $\text{cm}^{-1}$

3) (2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(tert-ペンチル)ベンジル]プロピオン酸エチル

塩化亜鉛 4.91 g (36.0 ミリモル) をジエチルエーテル 50 ml 中で攪拌しながら水酸化ナトリウム 2.73 g (7.2.0 ミリモル) を室温で加え、そのまま 2 時間攪拌した。混合物の不溶物をろ過で除去 (ジエチルエーテルで洗浄)、水酸化ナトリウムをジエチルエーテル溶液を得た。得られた溶液に、3-(3-クロロフェニル)-3-オキシ-2-[4-(tert-ペンチル)ベンジル]プロピオン酸エチル 6.96 g (18.0 ミリモル) のジエチルエーテル 30 ml 溶液を水冷下で加え、そのまま 2 時間攪拌した。反応液に希硫酸を少しずつ加えて過剰の水酸化ナトリウムを分解した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1-6/1)、目的物を得た。黄色液体 収量 6.751 g 収率 96%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  0.63 (3H, t, J = 7.4 Hz), 0.923 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.23 (6H, s), 1.59 (2H, q, J = 7.4 Hz), 2.84-2.99 (3H, m), 3.13 (1H, d, J = 3.0 Hz), 3.90 (1H, q, J = 7.2 Hz), 3.91 (1H, q, J = 7.4 Hz), 5.02 (1H, t, J = 3.1 Hz), 7.00 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.26 (3H, s), 7.42 (1H, s); IR (neat) 3480, 2965, 1728, 1715, 1375, 1192, 1159, 1032, 789  $\text{cm}^{-1}$

4) (4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-4-[4-(tert-ペンチル)ベンジル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(tert-ペンチル)ベンジル]プロピオン酸エチル 6.650 g (17.10 ミリモル)、水酸化ナトリウム 1.37 g (34.2 ミリモル)、メタノール 20 ml、水 20 ml、テトラヒドロフラン 20 ml の混合物を室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、(2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(tert-ペンチル)ベンジル]プロピオン酸の粗生成物を白色固体として得た。上で得た固体のテトラヒドロフラン 70 ml 溶液にトリエチルアミン 2.86 ml (20.5 ミリモル)、ジフェニルホスホリアルド 5.18 g (18.8 ミリモル) を加え、65℃で一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、酢酸エチルで希釈した。得られた酢酸エチル溶液を水で洗浄後、シリカゲルを通し、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をジソプロピルエーテルで洗浄して、目的物を得た。白色結晶 収量 4.312 g 収率 71%

mp 223-224℃;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ - $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0.65 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.24 (6H, s), 1.60 (2H, q, J = 7.4 Hz), 2.30 (1H, dd, J = 6.3 Hz, 14.1 Hz), 2.37 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 14.4 Hz), 4.33-4.41 (1H, m), 5.70 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.84-6.87 (3H, m), 7.15-7.23 (3H, m), 7.27-7.33 (3H, m); IR (KBr) 3247, 2965, 1738, 1240, 1019  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClNO}_2$ : C, 70.48; H, 6.76; N, 3.91. Found: C, 70.35; H, 6.59; N, 3.77.

5) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-[4-(tert-ペンチル)フェニル]プロパン-1-オール (4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-4-[4-(tert-ペンチル)ベンジル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン 4.046 g (11.31 ミリモル) と水酸化ナトリウム 1.81 g (45.2 ミリモル) をエタノール 40 ml-水 2 ml 中で、5 時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、そのまま 5 時間攪拌した。生じた沈殿を集め、水とジソプロピルエーテル-ヘキサンで洗浄して、目的物を得た。白色結晶 収量 2.833 g 収率 76%

mp 86-87℃;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  0.66 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.26 (6H, s), 1.61 (2H, q, J = 7.4 Hz), 2.30 (1H, dd, J = 10.2 Hz, 14.0 Hz), 2.72 (1H, dd, J = 3.2 Hz, 13.6 Hz), 3.30 (1H, ddd, J = 3.5 Hz, 4.7 Hz, 10.4 Hz), 4.67 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.22-7.30 (5H, m), 7.42 (1H, s); IR (KBr) 3400-2700, 1576, 1474, 1460, 1420, 1044, 781  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClNO}$ : C, 71.99; H, 7.91; N, 4.20. Found: C, 71.96; H, 7.85; N, 4.14.

6) 4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(tert-ペンチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-[4-(tert-ペンチル)フェニル]プロパン-1-オール 0.300 g (0.904 ミリモル)、4-フルオロ-1-ナフトエ酸 0.17 g (0.904 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 0.14 g (0.904 ミリモル) をアセトニトリル 10 ml- $\text{N}$ -メチルホルムアミド 2 ml 中で攪拌しながら 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 0.17 g (0.904 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。

した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色非晶粉末 収量 0.381 g 収率 8.4%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0.64 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.25 (6H, s), 1.61 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.84 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 14.4 Hz), 2.93 (1H, d, J = 4.2 Hz, 14.4 Hz), 4.72-4.81 (1H, m), 5.05 (1H, t, J = 3.6 Hz), 5.28 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 8.1 Hz, 10.2 Hz), 7.12-7.35 (8H, m), 7.41-7.58 (4H, m), 7.82 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) 3414, 3250, 2965, 1638, 1628, 1599, 1514, 1262, 1233, 766 cm<sup>-1</sup>; A<sub>nal.</sub> Calcd for C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>ClFNO<sub>2</sub>: C, 73.87; H, 6.20; N, 2.78. Found: C, 73.53; H, 6.13; N, 2.84.

#### 【0488】実施例356

5-クロロ-N-[4-(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(4-tert-ペンチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキサミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-[4-(4-tert-ペンチル)フェニル]プロパン-1-オールO. 300 g (0.904 ミリモル)、5-クロロ-1-ナフトエ酸O. 19 g (0.904 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物O. 14 g (0.904 ミリモル)をアセトニトリル10 ml-N, N-ジメチルホルムアミド2 ml 中で攪拌しながら1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩O. 17 g (0.904 ミリモル)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色非晶粉末 収量 0.363 g 収率 7.7%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0.64 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.26 (6H, s), 1.62 (2H, q, J = 7.4 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 11.0 Hz, 14.6 Hz), 2.95 (1H, d, J = 4.2 Hz, 14.7 Hz), 4.73-4.82 (1H, m), 5.03 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.26 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.22-7.36 (7H, m), 7.42-7.49 (2H, m), 7.55 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.58 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.28 (1H, d, J = 8.7 Hz); IR (KBr) 3262, 2963, 1636, 1516, 785 cm<sup>-1</sup>; A<sub>nal.</sub> Calcd for C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 71.54; H, 6.00; N, 2.69. Found: C, 71.24; H, 6.11; N, 2.42.

#### 【0489】実施例357

N-[4-(1RS, 2SR)-1-(4-tert-ペンチルベンジル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド  
1) エチル-2-[4-(4-tert-ペンチル)ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオネート

p-tert-ペンチルベンジルアルコール (5 ml, 2.8, 2 ミリモル) の酢酸エチル (60 ml) 溶液にトリエチルアミン (5, 9 ml, 4.2, 3 ミリモル) を加え氷冷下でメタンスルホニルクロライド (2, 4 ml, 3.1, 0 ミリモル) を滴下し、そのまま1時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、ろ液を濃縮してメシラートを得た。これはこのまま次の反応に用いた。エチル-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオネート (5, 6.8 g, 2.7 ミリモル) のジメトキシエタン (50 ml) 溶液を氷冷し、水素化ナトリウム (60%, 1.13 g, 2.8 ミリモル) を加え、氷冷下で30分攪拌した後、メシラートのジメトキシエタン (30 ml) 溶液を加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、1規定の塩酸でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1, 8:1) で精製し、エチル-2-[4-(4-tert-ペンチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオネート (8, 9.7 g, 9.3%) を無色透明オイルとして得た。

IR (max<sup>NEt</sup> cm<sup>-1</sup>): 1736, 1685, 1599, 1508, 1267, 1234, 1159

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.11 (3H, t, J = 4.8 Hz) 1.27 (9H, s) 3.28 (1H, dd, J = 2.0, 4.8 Hz) 4.10 (2H, q, J = 4.8 Hz) 4.56 (1H, t, J = 4.8 Hz) 7.07-7.15 (4H, m) 7.27 (2H, d, J = 5.4 Hz) 7.95-8.00 (2H, m).

2) エチル-2-(2RS, 3RS)-2-[4-(tert-ペンチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオネート

塩化亜鉛 (6, 5.9 g, 4.8, 3 ミリモル) のエーテル懸濁液 (80 ml) に水素化ホウ素ナトリウム (3, 6.6 g, 9.6, 6 ミリモル) を室温で加えそのまま2時間攪拌した。その後、エチル-2-[4-(tert-ペンチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオネート (8, 6.1 g, 2.4, 1.5 ミリモル) のエーテル (40 ml) 溶液を加え、室温で15分間攪拌した。1規定塩酸で反応を終了させ、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 8:1, 5:1) で精製し、エチル-2-(2RS, 3RS)-2-[4-(tert-ペンチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオネート (8, 0.0 g, 9.2%) を無色透明オイルとして得た。

IR (max<sup>NEt</sup> cm<sup>-1</sup>): 3452, 1726, 1604, 1510, 1464, 1394, 1373, 1224, 1157, 1030

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz) 1.27 (9H, s) 2.95 (2H, s) 3.04 (1H, d, J = 3.0 Hz) 3.87-3.95 (2H, m) 4.99 (1H, s) 6.97-7.07 (4H, m) 7.

21-7.28 (2H, m) 7.32-7.39 (2H, m).

3) (2RS, 3RS)-2-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸  
 エチル 2-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオネート  
 (7.43g, 2.07ミリモル)のテトラヒドロフラン-メタノール(20ml-20ml)溶液に室温で2規定の水酸化ナトリウムを加え、室温で終夜撹拌した。反応終了後、有機溶媒を減圧留去し、水層を1規定塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。ヘキサン-酢酸エチルで再結晶を行い、(2RS, 3RS)-2-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸(5.51g, 81%)を無色結晶として得た。

mp 102-104°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2500-3300, 1709, 1606, 1510, 1226, 1159, 839

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.27 (9H, s) 2.85-3.02 (3H, m) 5.04 (1H, d, J = 4.4 Hz) 6.98-7.06 (4H, m) 7.2-7.27 (2H, m) 7.31-7.38 (2H, m).

4) (4RS, 5SR)-4-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン  
 (2RS, 3RS)-2-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸(5.07g, 15.3ミリモル)のテトラヒドロフラン(150ml)溶液にトリエチルアミン(3.2ml, 22.95ミリモル)、ジフェニルリン酸アジド(3.63ml, 1.68ミリモル)を加え、5時間加熱還流した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムに通した後、再結晶(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、(4RS, 5SR)-4-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン(3.98g, 79%)を無色結晶として得た。

mp 218-219°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3284, 1736, 1610, 1514, 1363, 1230

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.28 (9H, s) 2.10-2.86 (2H, m) 4.15-4.26 (1H, m) 4.95 (1H, s) 5.78 (1H, d, J = 7.6 Hz) 6.95 (2H, d, J = 8.4 Hz) 7.08-7.18 (2H, m) 7.26-7.40 (4H, m).

5) (1RS, 2RS)-2-アミノ-3-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール  
 (4RS, 5SR)-4-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン(3.80g, 11.6ミリモル)のエ

タノール溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液(7.3ml, 5.8, 4ミリモル)を加え、5時間加熱還流した。反応終了後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、(1RS, 2RS)-2-アミノ-3-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール(2.57g, 74%)を無色結晶として得た。

mp 139-140°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2500-3300, 1603, 1508, 1363, 1224, 1155, 1043

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.29 (9H, s) 2.06 (2H, br) 2.30 (1H, dd, J = 10.4, 13.6 Hz) 2.72 (1H, dd, J = 3.4, 14.0 Hz) 3.26 (1H, ddd, J = 3.8, 4.8, 10.6 Hz) 4.69 (1H, d, J = 4.8 Hz) 7.01-7.10 (4H, m) 7.25-7.40 (4H, m).

6) N-[ (1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブチル)ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド  
 (1RS, 2RS)-2-アミノ-3-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール(0.30g, 0.998ミリモル)のアセトニトリル(10ml)溶液に4-フルオロナフタレン-1-カルボン酸(0.20g, 1.05ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(0.16g, 1.05ミリモル)を加え、最後に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド塩酸塩(0.20g, 1.05ミリモル)を加え、室温で12時間撹拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1, 3:1)で、その後、再結晶(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、N-[ (1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブチル)ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド(0.30g, 64%)を無色結晶として得た。

mp 149-150°C

元素分析値 $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{F}_2$ として

計算値: C, 76.09; H, 6.17; N, 2.96

実測値: C, 76.07; H, 6.09; N, 2.92

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3263, 1639, 1601, 1510, 1263, 1226, 1051, 835

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.31 (9H, s) 2.72 (1H, dd, J = 10.6, 14.4 Hz) 3.03 (1H, dd, J = 4.4, 14.2 Hz) 4.70-4.84 (1H, m) 5.04-5.08 (1H, m) 5.83 (1H, d, J = 8.0 Hz) 6.90-7.15 (6H, m) 7.31-7.57 (6H, m) 7.85 (1H, d, J = 8.0 Hz) 8.97 (1H, d, J = 7.6 Hz).

[0490]実施例358

N-[ (1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[ a ] シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オール (0.41g, 1.36ミリモル) のアセトニトリル (10ml) 溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[ a ] シクロヘプテン-1-カルボン酸 (0.20g, 1.05ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (0.16g, 1.05ミリモル) を加え、最後に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジミド塩酸塩 (0.20g, 1.05ミリモル) を加え、室温で3日間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5: 1, 2: 1)、その後、再結晶 (ヘキサン: 酢酸エチル) で精製し、N-[ (1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブチルベンジル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[ a ] シクロヘプテン-1-カルボキサミド (0.43g, 6.7%) を無色結晶として得た。

mp 140-142°C

元素分析値: C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 0.25H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 78.20; H, 7.30; N, 2.94

実測値: C, 78.16; H, 7.20; N, 2.86

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.637, 1.508, 1.363, 1.222, 1.155  
1.29 (9H, s), 1.96-2.04 (2H, m), 2.13-2.23 (2H, m), 2.62-2.73 (3H, m), 2.96 (1H, d, J = 4.4, 14.6 Hz), 4.17 (1H, d, J = 3.2 Hz), 4.99-5.01 (1H, m), 5.63 (1H, d, J = 7.6 Hz), 5.90 (1H, d, J = 5.6, 11.4 Hz), 6.24 (1H, d, J = 11.8 Hz), 6.87 (1H, d, J = 1.0 Hz), 7.01-7.16 (5H, m), 7.25-7.33 (3H, m), 7.38-7.45 (2H, m).

【0491】実施例359

N-[ (1RS, 2SR)-1-[3-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド  
1) 3-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンゾニトリル 3-アセチルベンゾフェノン (5.81g, 40.0ミリモル) の入ったナスコルに、ビス (2-メトキシエチル) アミノサルファートリフルオリド (12.5ml, 1.67, 8ミリモル) を滴下し、エタノール (0.46ml, 8.14ミリモル) をゆっくり滴下し、80-85°Cで終夜攪拌した。反応混合物を飽和重曹水に流し込み、エーテルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: エーテル = 10: 1, 8: 1, 5: 1) で精製し、3-(1, 1-ジフルオロエ

チル)ベンゾニトリル (5.16g, 7.7%) を無色透明オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.223, 1.485, 1.429, 1.386, 1.304, 1.186

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.93 (3H, t, J = 18.3 Hz), 7.55-7.60 (1H, m), 7.72-7.80 (3H, m),

2) 3-(1, 1-ジフルオロエチル)安息香酸

3-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンゾニトリル (5.10g, 30.5ミリモル) の水懸濁液 (100ml) に水酸化ナトリウム (3.05g, 7.6, 2.5ミリモル) を加えて、100°Cで5時間攪拌した。反応終了後、6規定の塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮し、3-(1, 1-ジフルオロエチル)安息香酸 (5.10g, 9.0%) を無色結晶として得た。

mp 96-97°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.500-3.300, 1.689, 1.616, 1.423, 1.385, 1.323, 1.278, 1.263, 1.176

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.97 (3H, t, J = 18.4 Hz), 7.52-7.65 (1H, m), 7.76-7.79 (1H, m), 8.17-8.34 (2H, m),

3) 3-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジルアルコール

水素化リチウムアルミニウム (2.24g, 5.4, 4ミリモル) のエーテル懸濁液 (100ml) に3-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンゾニトリル (5.48g, 2.9, 4ミリモル) のエーテル (50ml) 溶液を水冷下で滴下し、室温で4時間攪拌した。反応終了後、水 (2.24ml)、15%水酸化ナトリウム水溶液 (2.24ml)、水 (6.72ml) を順にゆっくりと水冷下で滴下した。生じた固体をセライトでろ過し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3: 1, 1: 1) で精製し、3-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジルアルコール (3.82g, 7.5%) を無色透明オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.292, 1.439, 1.389, 1.305, 1.180, 1.143

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.91 (3H, t, J = 17.8 Hz), 2.08 (1H, s), 4.71 (2H, s), 7.41-7.44 (3H, m), 7.50 (1H, s),

4) エチル-2-[3-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオネート

3-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジルアルコール (3.71ml, 21.5ミリモル) の酢酸エチル (50ml) 溶液にトリエチルアミン (4.5ml, 3.2, 2.5ミリモル) を加え、水冷下でメタンスルホン酸クロライド (1.83ml, 23.6ミリモル) を滴下し、そ

のまゝ45分間撹拌した。析出した結晶をろ過し、ろ液を濃縮してメシレートを得た。これはそのまま次の反応に用いた。エチル3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオネート(4.52g, 21.5ミリモル)のジメトキシエタン(50mL)溶液を氷浴し、水素化ナトリウム(6.0%, 0.86g, 21.5ミリモル)を加え、氷浴下で30分間撹拌した後、メシレートのジメトキシエタン(50mL)溶液を加え、室温で終夜撹拌した。反応終了後、1規定の塩酸でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=8:1, 5:1)で精製し、エチル2-[3-(1,1-ジフルオロエチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオネート(7.31g, 9.3%)を無色透明オイルとして得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1736, 1685, 1508, 1446, 1385, 1304, 1234, 1159

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) 1.12 (3H, t, J = 7.2 Hz) 1.86 (3H, t, J = 18.3 Hz) 3.35 (2H, dd, J = 2.7, 7.2 Hz) 4.10 (2H, q, J = 7.2 Hz) 4.57 (1H, t, J = 7.5 Hz) 7.08-7.15 (2H, m) 7.26-7.35 (4H, m) 7.96-8.01 (2H, m).

5) エチル(2RS, 3RS)-2-[3-(1,1-ジフルオロエチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオネート  
塩化亜鉛(5.35g, 3.9, 2ミリモル)のエーテル懸濁液(40mL)に水素化ホウ素ナトリウム(2.97g, 7.8, 4ミリモル)を室温で加えそのまま2時間撹拌した。不溶物をろ過し、そのろ液にエチル2-[3-(1,1-ジフルオロエチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオネート(7.16g, 1.9, 6ミリモル)のエーテル(40mL)溶液を加え、室温で1.5時間撹拌した。1規定塩酸で反応を終了させ、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=8:1, 4:1)で精製し、エチル(2RS, 3RS)-2-[3-(1,1-ジフルオロエチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオネート(6.24g, 87%)を無色透明オイルとして得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1728, 1604, 1510, 1446, 1385, 1304

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz) 1.87 (3H, t, J = 17.6 Hz) 2.90-3.05 (4H, m) 3.87 (1H, q, J = 7.8 Hz) 4.99-5.02 (1H, m) 6.98-7.40 (8H, m).  
6) (2RS, 3RS)-2-[3-(1,1-ジフルオロエチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオネート

エチル(2RS, 3RS)-2-[3-(1,1-ジフルオロエチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオネート(5.97g, 17.6ミリモル)のテトラヒドロフラン-エタノール(30mL-20mL)溶液に室温で2規定の水酸化ナトリウム(1.8mL, 3.6ミリモル)を加え、室温で終夜撹拌した。反応終了後、有機溶媒を減圧留去し、水層を1規定塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。ヘキサン-酢酸エチルで再結晶を行い、(2RS, 3RS)-2-[3-(1,1-ジフルオロエチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオネート(4.48g, 82%)を無色結晶として得た。

mp 132-133°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2800-3300, 1709, 1606, 1512, 1385, 1304, 1226, 1178

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) 1.85 (3H, t, J = 18.2 Hz) 3.01 (3H, m) 5.06 (1H, s) 6.99-7.39 (8H, m).  
7) (4RS, 5SR)-4-[3-(1,1-ジフルオロエチル)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン

(2RS, 3RS)-2-[3-(1,1-ジフルオロエチル)ベンジル]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオネート(4.22g, 1.3, 6ミリモル)のテトラヒドロフラン(130mL)溶液にトリエチルアミン(2.85mL, 2.0, 4ミリモル)、ジフェニルリチウムアジド(3.23mL, 1.4, 9.6ミリモル)を加え、5時間加熱還流した。溶媒を留去し、酢酸エチルで希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。ヘキサン-酢酸エチルで再結晶を行い、(4RS, 5SR)-4-[3-(1,1-ジフルオロエチル)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン(3.99g, 9.5%)を無色結晶として得た。

mp 143-144°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3231, 1763, 1608, 1512, 1386, 1300, 1230

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) 1.88 (3H, t, J = 18.4 Hz) 2.29-2.38 (2H, m) 4.22-4.33 (1H, m) 5.17 (1H, s) 5.79 (1H, d, J = 8.0 Hz) 7.06-7.18 (4H, m) 7.29-7.39 (4H, m).

8) (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-1-プロパノール  
(4RS, 5SR)-4-[3-(1,1-ジフルオロエチル)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン(3.83g, 1.2, 5ミリモル)のエタノール(100mL)溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液(7.8mL, 3.9, 0.8ミリモル)を加

え、5時間加熱還流した。反応終了後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶（ヘキサノン酢酸エチル）で精製し、(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(1, 1-ジフルオロエチル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-1-プロパノール (3.08 g, 88%) を無色結晶として得た。

mp 101-102°C

IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup> (cm<sup>-1</sup>): 3363, 1604, 1508, 1448, 1385, 1302, 1224, 1176

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.89 (3H, t, J = 18.4 Hz), 2.39 (1H, dd, J = 10.4, 13.6 Hz), 2.82 (1H, dd, J = 3.0, 13.6 Hz), 3.25-3.34 (1H, m), 4.69 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.03-7.11 (2H, m), 7.11-7.21 (1H, m), 7.26-7.41 (5H, m).

9) N-[ (1RS, 2SR)-1-[3-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(1, 1-ジフルオロエチル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-1-プロパノール (0.40 g, 1.42ミリモルのアセトニトリル (10ml) 溶液に4-フルオロナフタレン-1-カルボン酸 (0.283 g, 1.49ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (0.22 g, 1.49ミリモル) を加え、最後に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.27 g, 1.49ミリモル) を加え、室温で終夜撹拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサノン酢酸エチル=5:1、2:1）、その後、再結晶（ヘキサノン酢酸エチル）で精製し、N-[ (1RS, 2SR)-1-[3-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド (0.52 g, 81%) を無色結晶として得た。

mp 182-183°C

元素分析値C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として

計算値: C, 69.85; H, 4.81; N, 2.91

実測値: C, 69.86; H, 4.75; N, 2.74

IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup> (cm<sup>-1</sup>): 3277, 1641, 1626, 1601, 1512, 1425, 1307, 1230

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.84 (3H, t, J = 18.0 Hz), 2.84 (1H, dd, J = 10.2, 14.1 Hz), 3.07 (1H, dd, J = 4.2, 14.7 Hz), 3.55 (1H, s), 4.72-4.81 (1H, m), 5.08 (1H, s), 5.92 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 8.1, 9.9 Hz), 7.05-7.15 (3H, m), 7.27-7.48 (7H, m), 7.50-7.55 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.8 (8H), 8.07 (1

H, d, J = 8.7 Hz).

【0492】実施例360

N-[ (1RS, 2SR)-1-[3-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[ a ]シクロヘプテン-1-カルボキサミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(1, 1-ジフルオロエチル)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-1-プロパノール (0.40 g, 1.42ミリモルのアセトニトリル (10ml) 溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[ a ]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (0.28 g, 1.49ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (0.22 g, 1.49ミリモル) を加え、最後に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.27 g, 1.49ミリモル) を加え、室温で終夜撹拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサノン酢酸エチル=5:1、2:1）、その後、再結晶（ヘキサノン酢酸エチル）で精製し、N-[ (1RS, 2SR)-1-[3-(1, 1-ジフルオロエチル)ベンジル]-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[ a ]シクロヘプテン-1-カルボキサミド (0.50 g, 78%) を無色結晶として得た。

mp 170-171°C

IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup> (cm<sup>-1</sup>): 1639, 1510, 1448, 1385, 1305, 1222, 1174, 1086

元素分析値C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として

計算値: C, 72.64; H, 5.89; N, 2.92

実測値: C, 72.61; H, 5.91; N, 2.65

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.87 (3H, t, J = 18.3 Hz), 1.96-2.04 (2H, m), 2.15-2.21 (2H, m), 2.63-2.67 (2H, m), 2.78 (1H, dd, J = 10.8, 14.4 Hz), 3.01 (1H, dd, J = 4.5, 14.7 Hz), 3.70 (1H, d, J = 3.3 Hz), 4.65-4.72 (1H, m), 5.03 (1H, t, J = 3.9 Hz), 5.72 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.90 (1H, dt, J = 5.1, 12.0 Hz), 6.16 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 1.2, 7.5 Hz), 7.04-7.15 (4H, m), 7.25-7.31 (2H, m), 7.34-7.38 (2H, m), 7.41-7.46 (2H, m).

【0493】実施例361

tert-ブチル (1RS, 2RS)-2-ヒドロキシ-2-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカーバメート  
1) エチル3-オキソ-3-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)プロピオネート  
2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸 (1 g, 4.87ミリモル) のテトラヒドロフラン (10 ml

1) 溶液にN, N'-カルボニルジイミダゾール (0.87 g, 5.37 ミリモル) を加え、室温で3時間攪拌し、イミダゾリド溶液を調整した。別に用意したナスカルにエチルハイドロゲンマロネート (0.78 g, 5.84 ミリモル) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液にマグネシウムエトキシド (0.34 g, 2.92 ミリモル) を加え、室温で一時間攪拌した後、溶媒を減圧濃縮して、淡黄色の非結晶性粉末を得た。ここに、先に調整したイミダゾリド溶液を滴下し、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、1 M 硫酸水素カリウム、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、エチル3-オキソ3-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル) プロピオネート (1.29 g, 9.6%) を無色結晶として得た。

mp 66-68°C

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3117, 1739, 1693, 1628, 1483, 1304, 1219, 1153, 1028

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 1.24, 1.34 (3H, each t, J = 7.0, 7.2 Hz respectively), 4.15 (1.2H, s), 4.21, 4.28 (2H, each q, J = 6.8, 7.2 Hz respectively), 6.21 (0.4H, s), 7.41-7.49 (3H, m), 7.83 (0.4H, s), 7.93-7.99 (2H, m), 8.19(0.6H, s), 12.16 (0.4H, s)

2) エチル3-オキソ3-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル] プロピオネート  
3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジルアルコール (5.53 ml, 2.4, 7 ミリモル) の酢酸エチル (50 ml) 溶液にトリエチルアミン (5.2 ml, 3.7, 0.5 ミリモル) を加え氷冷下でメタンスルホンクロライド (2.1 ml, 2, 1.7 ミリモル) を滴下し、そのまま30分間攪拌した。析出した結晶をろ過し、ろ液を濃縮してメシレートを得た。これはこのまま次の反応に用いた。エチル3-オキソ3-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル) プロピオネート (6.80 g, 2.4, 7 ミリモル) のジメトキシエタン (50 ml) 溶液を氷冷し、水素化ナトリウム (6.0%, 0.99 g, 2.4, 7 ミリモル) を加え、氷冷下で30分間攪拌した後、メシレート (50 ml) 溶液を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、1 規定塩酸でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1, 5:1) で精製し、エチル3-オキソ3-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル] プロピオネート (8.65 g, 7.3%) を淡黄色オイルとして得た。

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>): 1736, 1691, 1612, 1587, 1487, 1467, 1444, 1197, 1122

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 1.12 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.37 (2H, m), 4.12 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.84 (1H, dd, J = 7.0, 7.8 Hz), 5.87 (1H, dt, J = 2.8, 53.0 Hz), 7.02-7.06 (1H, m), 7.18-7.32 (3H, m), 7.44-7.51 (3H, m), 7.94-7.98 (2H, m), 8.19 (1H, s).

3) エチル3-ヒドロキシ3-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル] プロピオネート  
塩化亜鉛 (3.41 g, 2.5 ミリモル) のエーテル懸濁液 (50 ml) に水素化ホウ素ナトリウム (1.89 g, 5.0 ミリモル) を室温で加えそのまま2時間攪拌した。不溶物をろ過し、そのろ液にエチル3-オキソ3-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル] プロピオネート (6.01 g, 1.2, 5 ミリモル) のエーテル (40 ml) 溶液を氷冷下に加え、そのまま1時間攪拌した。1 規定塩酸で反応を終了させ、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 6:1, 4:1) で精製し、エチル3-ヒドロキシ3-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル] プロピオネート (4.61 g, 7.6%) を無色透明オイルとして得た。

IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>): 1726, 1612, 1587, 1460, 1302, 1277, 1197, 1120

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 0.96-1.07 (3H, m), 2.93-3.15 (2H, m), 3.36-3.49 (1H, m), 3.54 (0.74H, d, J = 5.2 Hz), 3.69 (0.26H, d, J = 9.4 Hz), 3.99, 4.01 (2H, each q, J = 6.8, 7.0 Hz), 4.94 (0.26H, dd, J = 5.6, 9.6 Hz), 5.18-5.23 (0.74H, m), 5.85, 5.89 (1H, each dt, J = 3.0, 53.0 Hz), 6.99-7.32 (5H, m), 7.39-7.47 (3H, m), 7.89-7.95 (2H, m).

(シンとアンチの比は 4.94ppm と 5.18-5.23ppm のピークの積分比より 2.8:1 と決定した。)

4) 3-ヒドロキシ3-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル] プロピオン酸  
エチル3-ヒドロキシ3-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル] プロピオネート (6.28 g, 1.3, 0 ミリモル) のテトラヒドロフランエタノール (20 ml + 20 ml) 溶液に室温で2規定の水酸化ナトリウム (1.7 ml, 3.4 ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、有機溶媒を減圧留去し、水で希釈した。水層をエーテルで洗浄した後、1 規定塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫



酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮し、3-ヒドロキシ-3-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸(5.1 g, 93%)を淡黄色オイルとして得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 250-3300, 1707, 1612, 1587, 1458, 1278, 1197, 1120

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.85-3.14 (2H, m), 3.39-3.52 (1H, m), 4.93 (0.33H, d,  $J = 5.8$  Hz), 5.24 (0.66H, d,  $J = 4.4$  Hz), 5.81, 5.85 (1H, dt,  $J = 3.0, 53.0$  Hz),  $J = 3.0, 56.0$  Hz respectively), 6.98-7.31 (5H, m), 7.39-7.45 (3H, m), 7.82-7.89 (2H, m).

(シンとアンチの比は 4.93ppm と 5.24ppm のピークの積分比より 2:1 と決定した。)

5) 5-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン  
3-ヒドロキシ-3-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-2-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]プロピオン酸(5.23 g, 1.48ミリモル)のテトラヒドロフラン(120 ml)溶液にトリエチルアミン(2.40 ml, 1.7.22ミリモル)、ジフェニルリチウム酸アジド(2.73 ml, 1.2.63ミリモル)を加え、5時間加熱還流した。溶媒を留去し、酢酸エチルで希釈した。水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1, 1:1)で精製し、5-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(4.57 g, 88%)を淡黄色オイルとして得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3260, 1761, 1612, 1587, 1462, 1302, 1277, 1197, 1120

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.33 (0.66H, dd,  $J = 11.0, 13.8$  Hz), 2.71 (0.66H, dd,  $J = 4.0, 14.0$  Hz), 3.01 (0.33H, dd,  $J = 8.8, 13.8$  Hz), 3.26 (0.33H, dd,  $J = 5.0, 13.4$  Hz), 4.27-4.51 (1H, m), 5.20 (0.66H, m), 5.42 (0.33H, d,  $J = 5.5$  Hz), 5.30-5.50 (0.33H, br), 5.61-5.65 (0.25H, m), 5.87-5.91 (0.5H, m), 6.00 (0.66H, d,  $J = 8.2$  Hz), 6.13-6.16 (0.25H, m), 6.95-7.19 (3H, m), 7.19-7.47 (5H, m), 7.90-7.95 (2H, m).

6) テトラ-ブチル(4RS, 5RS)-2-オキソ-5-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート-5-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(4.43 g,

9.79ミリモル)のアセトニトリル(50 ml)溶液にジ-tert-ブチルジカーボネート(2.58 g, 11.8ミリモル)と4-(ジメチルアミノ)ピリジン(0.12 g, 0.98ミリモル)を原に加えて、室温で終夜撹拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル:トルエン=4:1:1)で精製し、tert-ブチル(4RS, 5RS)-2-オキソ-5-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート(3.40 g, 6.3%)を淡黄色オイルとして得た。

シン(4RS, 5RS)体 (more polar)

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1824, 1724, 1612, 1587, 1489, 1464, 1356, 1116

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.49 (9H, s), 2.78 (1H, dd,  $J = 8.2, 14.0$  Hz), 2.94 (1H, dd,  $J = 4.6, 13.8$  Hz), 4.98-5.08 (1H, m), 5.79-5.83 (1H, m), 5.82 (1H, dt,  $J = 3.0, 53.0$  Hz), 6.69 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 6.81 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 6.99-7.07 (1H, m), 7.15-7.29 (1H, m), 7.34-7.43 (3H, m), 7.68-7.73 (2H, m).

アンチ(4RS, 5SR)体 (less polar)

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1871, 1724, 1612, 1587, 1489, 1464, 1356, 1116

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.59 (9H, s), 3.06 (1H, dd,  $J = 8.8, 13.6$  Hz), 3.44 (1H, dd,  $J = 4.2, 14.0$  Hz), 4.73-4.81 (1H, m), 5.28 (1H, dd,  $J = 1.2, 3.0$  Hz), 5.90 (1H, dt,  $J = 2.8, 53.0$  Hz), 7.18-7.25 (4H, m), 7.34-7.45 (4H, m), 7.82-7.87 (2H, m).

7) tert-ブチル(1RS, 2RS)-2-ヒドロキシ-2-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカーバメート  
tert-ブチル(4RS, 5RS)-2-オキソ-5-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-4-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート(3.17 g, 5.74ミリモル)のメタノール(60 ml)溶液に1規定水酸化ナトリウム(6.9 ml, 6.9ミリモル)を加え、室温で終夜撹拌した。水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶(ヘキサン:酢酸エチル)で精製し、tert-ブチル(1RS, 2RS)-2-ヒドロキシ-2-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカーバメート(1.72 g, 5.7%)を無色結晶として得た。

mp 127-128°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3341, 1691, 1612, 1587, 1508, 1

558, 1367, 1278, 1195, 1167, 1122

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 1.39 (9H, s) 2.80 (1H, d, J = 6.0, 14.1 Hz) 2.92 (1H, dd, J = 8.7, 14.1 Hz) 3.96 (1H, d, J = 6.0 Hz) 4.29-4.34 (1H, m) 4.97 (1H, s) 5.22 (1H, d, J = 5.8 Hz) 5.88 (1H, dt, J = 2.7, 53.7 Hz) 7.07 (2H, s) 7.12 (1H, d, J = 7.2 Hz) 7.24-7.30 (2H, m) 7.44-7.46 (3H, m) 7.95-7.98 (2H, m).

## 【0494】実施例362

4-フルオロ-N-1-(1RS, 2RS)-2-ヒドロキシ-2-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-1-ナフトアミド

1) (1RS, 2RS)-2-アミノ-1-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]-1-プロパノール

tert-ブチル (1RS, 2RS)-2-ヒドロキシ-2-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチルカーバメート (1.67 g, 3.17 ミリモルのクロロホルム (20 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (20 ml) を加え、室温で時間攪拌した。減圧濃縮した後、残渣に水を加え、飽和重曹水で塩基性とした。水層を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、(1RS, 2RS)-2-アミノ-1-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]-1-プロパノール (1.17 g, 87%) を無色結晶として得た。

mp 128-130°C

IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup> (cm<sup>-1</sup>): 3300, 1676, 1462, 1199, 1126

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.76 (1H, dd, J = 7.8, 14.1 Hz) 3.00 (1H, dt, J = 6.3, 14.1 Hz) 3.77-3.83 (1H, m) 4.93 (1H, dt, J = 0.9, 4.2 Hz) 6.27 (1H, dt, J = 3.0, 52.5 Hz) 7.07 (1H, d, J = 8.1 Hz) 7.16-7.20 (2H, m) 7.33 (1H, t, J = 7.8 Hz) 7.46-7.49 (4H, m) 7.93-7.97 (2H, m).

2) 4-フルオロ-N-1-(1RS, 2RS)-2-ヒドロキシ-2-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-1-ナフトアミド

(1RS, 2RS)-2-アミノ-1-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]-1-プロパノール (3.11 mg, 0.73 ミリモルの) N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に4-フルオロナフタレン-1-カルボン酸 (133 mg, 0.70 ミリモルの) 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1水和物 (112 mg,

0.73 ミリモル) を加え、最後に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (140 mg, 0.73 ミリモル) を加え、室温で3日間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5: 1, 1: 2) の、その後、再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、4-フルオロ-N-1-(1RS, 2RS)-2-ヒドロキシ-2-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-1-ナフトアミド (217 mg, 52%) を無色結晶として得た。

mp 148-150°C

IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup> (cm<sup>-1</sup>): 3258, 1641, 1514, 1462, 1197, 1124元素分析値 C<sub>31</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>SF<sub>6</sub> として

計算値: C, 62.20; H, 3.87; N, 6.48

実測値: C, 62.06; H, 3.78; N, 6.63

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.95 (1H, dd, J = 6.0, 13.6 Hz) 3.13 (1H, dd, J = 5.6, 14.0 Hz) 3.95 (1H, d, J = 6.0 Hz) 4.89-5.02 (1H, m) 5.08-5.12 (1H, m) 5.87 (1H, dt, J = 2.8, 53.0 Hz) 6.99-7.08 (4H, m) 7.21-7.59 (8H, m) 7.81-7.86 (2H, m) 8.09-8.15 (2H, m).

## 【0495】実施例363

N-1-(1RS, 2RS)-2-ヒドロキシ-2-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2RS)-2-アミノ-1-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]-1-プロパノール (310 mg, 0.73 ミリモルの) アセトニトリル (10 ml) 溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (132 mg,

0.70 ミリモルの) 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1水和物 (112 mg, 0.73 ミリモル) を加え、最後に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (140 mg, 0.73 ミリモル) を加え、室温で3日間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5: 1, 2: 1) の、その後、再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、N-1-(1RS, 2RS)-2-ヒドロキシ-2-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)ベンジル]エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド (247 mg

g, 5.9%) を無色結晶として得た。

mp 137-138°C

元素分析値  $C_{22}H_{26}N_2O_5S_2F_6$  として

計算値: C, 64.42; H, 4.73; N, 4.70

実測値: C, 64.34; H, 4.64; N, 4.55

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3265, 1641, 1512, 1304, 1195, 1122

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.96-2.05 (2H, m) 2.12-2.22 (2H, m) 2.64-2.70 (2H, m) 3.00 (1H, dd, J = 6.2, 14.2 Hz) 3.14 (1H, dd, J = 8.6, 13.8 Hz) 4.34 (1H, d, J = 5.8 Hz) 4.75-4.89 (1H, m) 5.08 (1H, dd, J = 2.6, 5.4 Hz) 5.88 (1H, dt, J = 3.0, 53.0 Hz) 5.94 (1H, dt, J = 5.6, 11.6 Hz) 6.36 (1H, d, J = 11.8 Hz) 6.50 (1H, d, J = 8.0 Hz) 7.04-7.34 (8H, m) 7.42-7.47 (3H, m) 7.89-7.93 (2H, m).

【0496】実施例364

N-[ (1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブチルペンジル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-フルオロ-1-ナフトアミド (1RS, 2RS)-2-アミノ-3-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-1-(4-フルオロフェニル)アロバン-1-オール (0.22g, 0.70ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に5-フルオロフタレイン-1-カルボン酸 (1.22mg, 0.64ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (1.08mg, 0.70ミリモル) を加え、最後に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (1.34mg, 0.70ミリモル) を加え、室温で終夜撹拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2: 1) 、その後、再結晶 (ヘキサン: 酢酸エチル) で精製し、N-[ (1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブチルペンジル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-フルオロ-1-ナフトアミド (153mg, 5.0%) を無色結晶として得た。

mp 148-149°C

元素分析値  $C_{30}H_{30}N_2O_5F_4$  として

計算値: C, 76.09; H, 6.17; N, 2.96

実測値: C, 76.02; H, 6.16; N, 2.78

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3267, 1637, 1508, 1412, 1244, 1224

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.31 (9H, s) 2.73 (1H, dd, J = 10.8, 14.4 Hz) 3.03 (1H, dd, J = 4.5, 14.4 Hz) 3.82 (1H, d, J = 2.6 Hz) 4.77-4.84 (1H, m) 5.06-5.08 (1H, m) 5.84 (1H, d, J = 5.6 Hz) 7.04-7.17 (6H, m) 7.26-7.57 (6H, m) 7.59 (1H, d, J = 5.6 Hz) 8.14 (1H, d, J = 5.4 Hz) 7.6

【0497】実施例365

N-[ (1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブチルペンジル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-クロロ-1-ナフトアミド (1RS, 2RS)-2-アミノ-3-[4-(tert-ブチル)ベンジル]-1-(4-フルオロフェニル)アロバン-1-オール (0.34g, 1.1ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に5-クロロフタレイン-1-カルボン酸 (208mg, 1.0ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (1.70mg, 1.1ミリモル) を加え、最後に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (2.10mg, 1.1ミリモル) を加え、室温で終夜撹拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2: 1) 、その後、再結晶 (ヘキサン: 酢酸エチル) で精製し、N-[ (1RS, 2SR)-1-(4-tert-ブチルペンジル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-クロロ-1-ナフトアミド (265mg, 5.7%) を無色結晶として得た。元素分析値  $C_{28}H_{28}N_2O_5ClF_2$  として

計算値: C, 73.53; H, 5.97; N, 2.86

実測値: C, 73.68; H, 5.93; N, 2.75

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3261, 1637, 1508, 1222, 1157

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.31 (9H, s) 2.72 (1H, dd, J = 10.6, 14.2 Hz) 3.03 (1H, dd, J = 4.4, 14.4 Hz) 3.73 (1H, d, J = 3.6 Hz) 4.72-4.86 (1H, m) 5.03-5.07 (1H, m) 5.83 (1H, d, J = 8.4 Hz) 7.01-7.13 (5H, m) 7.15-7.47 (6H, m) 7.56 (1H, dd, J = 1.0, 7.6 Hz) 7.70 (1H, d, J = 8.8 Hz) 8.31 (1H, d, J = 8.4 Hz) 2).

【0498】実施例366

N-[ (1RS, 2SR)-1-[3-(ネオペンチルオキシ)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド 1) メチル3-(ネオペンチルオキシ)ベンゾエートメチル3-ヒドロキシベンゾエート (7.68g, 5.05ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (100ml) 溶液に炭酸カリウム (13.96g, 10.1ミリモル)、ヨウ化ネオペンチル (10g, 5.05ミリモル) を加え、100°Cで終夜撹拌した。酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2: 1, 1: 0.1) で精製し、メチル3-(ネオペンチルオキシ)ベンゾエート (4.69g, 4.2%) を無色透明オイルとして得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1724, 1601, 1587, 1489, 1477, 1444, 1400, 1365, 1292, 1278, 1224

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.04 (9H, s) 3.63 (2H, s) 3.

91 (3H, s) 7.10 (1H, ddd, J = 0.8, 2.6, 8.2 Hz) 7.32 (1H, t, J = 7.8 Hz) 7.54-7.56 (1H, m) 7.60 (1H, dt, J = 1.4, 7.8 Hz).

2) 3-(ネオペンチルオキシ)ベンジルアルコールメチル3-(ネオペンチルオキシ)ベンゾエート (4.51 g, 2.0, 3ミリモル)のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に氷冷下で水素化リチウムアルミニウム (1.93 g, 5.0, 7.5ミリモル)を少量ずつ加えて室温で2時間攪拌した。水 (2 ml), 1.5%水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml), 水 (6 ml)を順に氷冷下でゆっくりと加え、生じた固体をセライトでろ過した。酢酸エチルでよく洗浄し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1) で精製し、3-(ネオペンチルオキシ)ベンジルアルコール (3.81 g, 97%) を無色透明オイルとして得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$ : 3231, 1601, 1585, 1489, 1477, 1448, 1400, 1363, 1259, 1155

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) 1.03 (9H, s) 1.81 (1H, br) 3.59 (2H, s) 4.65 (2H, s) 6.80-6.93 (3H, m) 7.25 (1H, t, J = 7.6 Hz).

3) 6-エチル2-[3-(ネオペンチルオキシ)ベンジル]-3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロピオネート

3-(ネオペンチルオキシ)ベンジルアルコール (3.78 g, 1.9, 4ミリモル)の酢酸エチル (40 ml) 溶液にトリエチルアミン (4.06 ml, 2.9, 1ミリモル)を加え氷冷下でメタンスルホンクロライド (1.65 ml, 2.1, 3.4ミリモル)を滴下し、そのまま45分間攪拌した。析出した結晶をろ過し、ろ液を濃縮してメシレートを得た。これはこのまま次の反応に用いた。エチル3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロピオネート (4.40 g, 1.9, 4ミリモル)のジメトキシエタン (40 ml) 溶液を氷冷下で水素化ナトリウム (6.0%, 0.78 g, 1.9, 4ミリモル)を加え、氷冷下で30分間攪拌した後、メシレートのジメトキシエタン (30 ml) 溶液を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、1規定の塩酸でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 15 : 1, 7 : 1) で精製し、エチル2-[3-(ネオペンチルオキシ)ベンジル]-3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロピオネート (7.11 g, 91%) を淡黄色オイルとして得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$ : 1736, 1691, 1585, 1475, 1448, 1365, 1255, 1226, 1159

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) 1.01 (9H, s) 1.14 (3H, t, J = 7.2 Hz) 3.28 (2H, d, J = 7.4 Hz) 3.52 (2H, s) 4.12 (2H, q, J = 6.8 Hz) 4.55 (1H, t, J = 7.4 Hz)

6.69-6.78 (3H, m) 7.11-7.18 (1H, m) 7.33-7.41 (1H, m) 7.49-7.55 (1H, m) 7.82 (1H, dt, J = 1.0, 7.6 Hz) 7.90-7.92 (1H, m).

4) エチル (2RS, 3RS)-2-[3-(ネオペンチルオキシ)ベンジル]-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオネート

塩化亜鉛 (4.75 g, 3.4, 8ミリモル)のエーテル懸濁液 (60 ml) に水素化ホウ素ナトリウム (2.64 g, 6.9, 6ミリモル)を室温で加えそのまま2時間攪拌した。不溶物をろ過し、そのろ液にエチル2-[3-(ネオペンチルオキシ)ベンジル]-3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロピオネート (2.64 g, 6.9, 6ミリモル)のエーテル (40 ml) 溶液を加え、室温で1時間攪拌した。1規定塩酸で反応を終了させ、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 8 : 1, 3 : 1) で精製し、エチル (2RS, 3RS)-2-[3-(ネオペンチルオキシ)ベンジル]-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオネート (5.82 g, 81%) を無色透明オイルとして得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$ : 3472, 1726, 1599, 1583, 1477, 1448, 1400, 1257, 1159

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) 0.98 (3H, t, J = 7.4 Hz) 1.01 (9H, s) 2.84-2.99 (3H, m) 3.10 (1H, d, J = 2.4 Hz) 3.93 (2H, q, J = 7.4 Hz) 5.01 (1H, t, J = 3.0 Hz) 6.61-6.72 (3H, m) 7.08-7.15 (1H, m) 7.25-7.28 (3H, m) 7.41 (1H, s).

5) (4RS, 5SR)-4-[3-(ネオペンチルオキシ)ベンジル]-5-(3-クロロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン  
エチル (2RS, 3RS)-2-[3-(ネオペンチルオキシ)ベンジル]-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオネート (5.71 g, 1.4, 1ミリモル)のテトラヒドロフラン-エタノール (15 ml-15 ml) 溶液に室温で2規定の水酸化ナトリウム (15 ml, 3.0ミリモル)を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、有機溶媒を減圧留去し、水層を1規定塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮し、無色透明オイルを得た。上で得たオイルのテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液にトリエチルアミン (2.95 ml, 2.1, 1.5ミリモル)、ジフェニルリン酸アジド (3.35 ml, 1.5, 5.1ミリモル)を加え、4時間加熱還流した。溶媒を留去し、酢酸エチルで希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。ヘキサン-酢酸エチルで再結晶を行い、(4RS, 5SR)-4-[3-(ネオペンチルオキシ)ベンジル]-5-(3-クロロ

エニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(4.15 g, 79%)を無色結晶として得た。

mp 141-142°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3248, 1763, 1601, 1583, 1477, 1400, 1363

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.02 (9H, s) 2.15 (1H, dd, J = 10.8, 13.2 Hz) 2.29 (1H, dd, J = 4.2, 14.1 Hz) 3.54 (2H, s) 4.21-4.28 (1H, m) 4.99 (1H, s) 5.76 (1H, d, J = 7.8 Hz) 6.57-6.62 (2H, m) 6.76 (1H, d, J = 2.1, 7.8 Hz) 7.16-7.21 (1H, m) 7.26-7.28 (1H, m) 7.34-7.39 (3H, m).

6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(ネオペンチルオキシ)フェニル]-1-(3-クロロフェニル)-1-プロパノール

(4RS, 5SR)-4-[3-(ネオペンチルオキシ)ベンジル]-5-[1-(3-クロロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン](4.0 g, 10.7ミリモル)のエタノール(80 ml)溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液(6.7 ml, 53.5ミリモル)を加え、5時間加熱還流した。反応終了後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(ネオペンチルオキシ)フェニル]-1-(3-クロロフェニル)-1-プロパノール(2.95 g, 79%)を無色結晶として得た。  
mp 115-116°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3300, 1599, 1583, 1477, 1448, 1400, 1363, 1255, 1159, 1053

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.02 (9H, s) 2.29 (1H, dd, J = 10.4, 13.6 Hz) 2.72 (1H, dd, J = 3.0, 13.6 Hz) 3.30 (1H, dt, J = 3.8, 14.4 Hz) 3.55 (2H, s) 4.66 (1H, d, J = 4.8 Hz) 6.67-6.77 (3H, m) 7.14-7.30 (4H, m) 7.41 (1H, s).

7) N-[ (1RS, 2SR)-1-[3-(ネオペンチルオキシ)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(ネオペンチルオキシ)フェニル]-1-(3-クロロフェニル)-1-プロパノール(0.30 g, 0.86ミリモル)のN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)溶液に4-フルオロナフタレン-1-カルボン酸(0.17 g, 0.90ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(0.138 g, 0.90ミリモル)を加え、最後に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド塩酸塩(0.173 g, 0.90ミリモル)を加え、室温で終夜撹拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、N-[ (1RS, 2SR)-

1-[3-(ネオペンチルオキシ)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド(0.354 g, 79%)を無色結晶として得た。

mp 165-166°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3263, 1639, 1599, 1583, 1518, 1477, 1448, 1400, 1259

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 0.99 (9H, s) 2.73 (1H, dd, J = 11.0, 14.4 Hz) 3.01 (1H, dd, J = 4.0, 14.4 Hz) 3.52 (2H, dd, J = 8.6, 11.4 Hz) 4.17 (1H, br) 4.70-4.81 (1H, m) 5.09 (1H, s) 5.87 (1H, d, J = 7.2 Hz) 6.74-6.83 (3H, m) 7.00 (1H, dd, J = 7.6, 9.8 Hz) 7.18-7.36 (5H, m) 7.41-7.57 (3H, m) 7.80 (1H, d, J = 7.6 Hz) 8.07 (1H, d, J = 7.6 Hz).

[0499]実施例367

N-[ (1RS, 2SR)-1-[3-(ネオペンチルオキシ)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-クロロ-1-ナフトアミド(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(ネオペンチルオキシ)フェニル]-1-(3-クロロフェニル)-1-プロパノール(0.30 g, 0.86ミリモル)のN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)溶液に5-クロロナフタレン-1-カルボン酸(0.186 g, 0.90ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(0.138 g, 0.90ミリモル)を加え、最後に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド塩酸塩(0.173 g, 0.90ミリモル)を加え、室温で終夜撹拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、N-[ (1RS, 2SR)-1-[3-(ネオペンチルオキシ)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-クロロ-1-ナフトアミド(0.350 g, 76%)を無色結晶として得た。  
mp 142-143°C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3252, 1637, 1518, 1477, 1448, 1398, 1363, 1255, 1159, 1059, 1022

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 0.99 (9H, s) 2.71 (1H, dd, J = 11.0, 14.4 Hz) 2.98 (1H, dd, J = 4.2, 14.4 Hz) 3.51 (2H, dd, J = 8.8, 11.6 Hz) 4.05 (1H, br) 4.70-4.79 (1H, m) 5.04 (1H, d, J = 3.4 Hz) 5.97 (1H, d, J = 7.6 Hz) 6.72-6.81 (3H, m) 7.16-7.62 (10H, m) 8.28 (1H, d, J = 8.4 Hz).

[0500]実施例368

N-[ (1RS, 2SR)-1-[3-(ネオペンチルオキシ)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボジミド(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(ネオペンチル

ルオキシ)フェニル]-1-(3-クロロフェニル)-1-  
プロパノール(0.40g, 0.86ミリモル)のN,  
N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に6, 7-ジヒ  
ドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸  
(0.17g, 0.90ミリモル)、1-ヒドロキシベ  
ンゾトリアゾール1水和物(0.138g, 0.90ミ  
リモル)を加え、最後に1-エチル-3-(3-ジメチルア  
ミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.173g,  
0.90ミリモル)を加え、室温で終夜撹拌した。酢酸  
エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄  
し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮し  
た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキ  
サン:酢酸エチル=1:1、0:1)、その後、再結晶  
(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、N-[ (1RS, 2  
SR)-1-[3-(ネオペンチルオキシ)ベンジル]-2-  
(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6,  
7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カル  
ボキサミド(0.174g, 39%)を無色結晶とし  
て得た。

mp 128-129°C

$IR_{\nu\max}^{KBr}$  ( $cm^{-1}$ ): 3265, 1633, 1599, 1585, 1514, 14  
77, 1450, 1363, 1255, 1159

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.01 (9H, s), 1.99-2.01 (1H,  
m), 2.14-2.20 (1H, m), 2.63-2.73 (3H, m), 2.94 (1H, d,  
J = 3.8, 13.6 Hz), 3.54 (2H, s), 4.33 (1H, d, J =  
4.4 Hz), 4.65 (1H, m), 5.03 (1H, br), 5.71 (1H, d, J =  
6.6 Hz), 5.90-6.01 (1H, m), 6.26 (1H, d, J = 11.6  
Hz), 6.71-6.78 (3H, m), 7.02-7.30 (7H, m).

[0501] 実施例369

N-[ (1RS, 2SR)-1-[3-(tert-ブチ  
ル)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロ  
キシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド

1) 3-tert-ブチルフェニルトリフルオロメタン  
スルホネート

3-tert-ブチルフェノール(15g, 100ミリ  
モル)のジクロロメタン(300ml)溶液にN-エチ  
ルジイソプロピルアミン(17.5ml, 100ミリモ  
ル)、N-フェニルトリフルオロメタンスルホニイミ  
(4.4g, 125ミリモル)を加え、室温で終夜撹  
拌した。ジクロロメタンを減圧留去し、酢酸エチルで希  
釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウ  
ムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカ  
ラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3  
0:1)で精製し、3-tert-ブチルフェニルトリフル  
オロメタンスルホネート(7.17g, 25%)を無色透明  
オイルとして得た。

$IR_{\nu\max}^{KBr}$  ( $cm^{-1}$ ): 1612, 1577, 1489, 1423, 1246, 12  
15, 1145, 925

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.33 (9H, s), 7.06-7.10 (1H,  
d), 7.24-7.25 (1H, m), 7.33-7.42 (2H, m).

2) 3-tert-ブチルベンジルベンゾニトリル  
3-tert-ブチルフェニルトリフルオロメタンスルホ  
ネート(6.17g, 21.9ミリモル)のアセトニ  
トリル(80ml)溶液にシアン化ナトリウム(2.15  
g, 43.8ミリモル)、ヨウ化銅(0.42g, 2.  
19ミリモル)を加え、窒素気流下でテトラキス(トリ  
フェニルホスフィン)パラジウム(1.27g, 1.1  
0ミリモル)を加え、5時間加熱還流した。酢酸エチル  
で希釈後、不溶物をセライトでろ過し、ろ液を水、飽和  
食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ  
過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグ  
ラフィー(ヘキサン:エーテル=1:0, 20:1)  
で精製し、3-tert-ブチルベンジルベンゾニトリル  
(4.13g)を無色透明オイルとして得た。このものは不  
純物を含んでいるが、そのまま次の反応に用いた。  
 $IR_{\nu\max}^{KBr}$  ( $cm^{-1}$ ): 2229, 1599, 1579, 1485, 1417, 1  
365, 1273, 1113

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.32 (9H, s), 7.33-7.35 (2H,  
m), 7.39-7.50 (1H, m), 7.60-7.66 (1H, m).

3) 3-tert-ブチル安息香酸  
3-tert-ブチルベンジルベンゾニトリル(4.13  
g, 21.9ミリモル)の水(80ml)懸濁液に水酸  
化ナトリウム(2.19g, 54.8ミリモル)を加え  
て終夜加熱還流した。反応終了後、水で希釈し、エー  
テルで水層を洗浄した。次いで、この水層を6規定の塩酸  
で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。あわせ有機層を  
飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、  
ろ過、減圧濃縮し、3-tert-ブチル安息香酸(3.  
23g, 83% in 2 steps)を無色結晶として得  
た。

mp 96-97°C

$IR_{\nu\max}^{KBr}$  ( $cm^{-1}$ ): 2500-3300, 1693, 1604, 1585, 144  
0, 1412, 1286, 1259

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.36 (9H, s), 7.41 (1H, t,  
J = 7.5 Hz), 7.65 (1H, ddd, J = 1.5, 2.1, 7.8 Hz),  
7.94 (1H, dt, J = 1.5, 7.8 Hz), 8.16 (1H, t, J = 1.8  
Hz).

4) 3-tert-ブチルベンジルアルコール  
水素化リチウムアルミニウム(1.38g, 3.6, 2ミ  
リモル)のエーテル懸濁液(40ml)に3-tert-  
ブチル安息香酸(3.13g, 17.6ミリモル)のエ  
ーテル(40ml)溶液を氷冷下で滴下し、室温で2時間  
撹拌した。反応終了後、水(1.38ml)、15%水  
酸化ナトリウム水溶液(1.38ml)、水(4.2ml)  
を順にゆっくりと氷冷下で滴下した。生じた固体を  
セライトでろ過し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を濃縮  
し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキ  
サン:酢酸エチル=8:1, 4:1)で精製し、3-  
tert-ブチルベンジルアルコール(2.59g, 90  
%)を無色透明オイルとして得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  (cm $^{-1}$ ): 3277, 1606, 1489, 1363, 1275, 1203, 1016

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.32 (9H, s) 1.85 (1H, s) 4.66 (2H, s) 7.14-7.19 (1H, m) 7.29-7.38 (3H, m).  
5) エチル 2-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロピオネート 3-tert-ブチルベンジルアルコール (2.50 g, 1.5. 2ミリモル)の酢酸エチル (30 ml) 溶液にトリエチルアミン (3.18 ml, 2.2. 8ミリモル)を加え氷冷下でメタンスルホンクロライド (1.29 g, 1.16. 7.2ミリモル)を滴下し、そのまま1時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、ろ液を濃縮してメシレートを得た。これはこのまま次の反応に用いた。エチル 3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロピオネート (3.45 g, 1.5. 2ミリモル)のジメチルエタノール (30 ml) 溶液を氷冷し、水酸化ナトリウム (6.0%, 0.61 g, 1.5. 2ミリモル)を加え、氷冷下で30分攪拌した後、メシレートのジメチルエタノール (25 ml) 溶液を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、1規定の塩酸でクエン酸し、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1, 8:1) で精製し、エチル 2-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロピオネート (5.01 g, 8.8%)を淡黄色オイルとして得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  (cm $^{-1}$ ): 1739, 1691, 1572, 1475, 1423, 1365, 1228

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.13 (3H, t, J = 7.0 Hz) 1.25 (9H, s) 3.32 (2H, dd, J = 2.2, 7.8 Hz) 4.12 (2H, dq, J = 1.8, 7.4 Hz) 4.55 (1H, t, J = 7.4 Hz) 6.98-7.03 (1H, m) 7.18-7.21 (3H, m) 7.29-7.39 (1H, m) 7.48-7.53 (1H, m) 7.77 (1H, dt, J = 1.6, 7.8 Hz) 7.85-7.87 (1H, m).

6) エチル (2RS, 3RS)-2-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオネート

塩化亜鉛 (3.60 g, 2.6. 4ミリモル)のエーテル懸濁液 (50 ml) に水素化ホウ素ナトリウム (2.0 g, 5.2. 8ミリモル)を室温で加えそのまま2時間攪拌した。不溶物をろ過し、そのろ液にエチル 2-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロピオネート (4.91 g, 1.3. 2ミリモル)のエーテル (40 ml) 溶液を加え、室温で1時間攪拌した。1規定塩酸で反応を終了させ、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1, 3:1) で精製し、エチル (2RS, 3

RS)-2-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオネート (4.16 g, 8.2%)を無色透明オイルとして得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  (cm $^{-1}$ ): 3456, 1728, 1599, 1477, 1373, 1346, 1180, 1032

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 0.92 (3H, t, J = 7.0 Hz) 1.27 (9H, s) 2.88-3.02 (3H, m) 3.14 (1H, d, J = 3.0 Hz) 3.88 (2H, q, J = 7.4 Hz) 4.99-5.01 (1H, m) 6.86-6.91 (1H, m) 7.07 (1H, s) 7.15-7.18 (2H, m) 7.25-7.27 (3H, m) 7.41 (1H, s).

7) (4RS, 5SR)-4-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-5-(3-クロロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

エチル (2RS, 3RS)-2-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオネート (4.05 g, 1.0. 8ミリモル)のテトラヒドロフラン-エタノール (10 ml-10 ml) 溶液に室温で2規定の水酸化ナトリウム (1.1 ml, 2.2ミリモル)を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、有機溶媒を減圧留去し、水層を1規定塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮し、無色透明オイルを得た。上で得たオイルのテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液にトリエチルアミン (2.26 ml, 1.6. 2ミリモル)、ジフェニルリジン酸アジド (2.56 ml, 1.1. 8.8ミリモル)を加え、4時間加熱還流した。溶媒を留去し、酢酸エチルで希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。ヘキサン: 酢酸エチルで再結晶を行い、(4RS, 5SR)-4-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-5-(3-クロロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2.47 g, 60%)を無色結晶として得た。

mp 136-137°C  
IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  (cm $^{-1}$ ): 3263, 1763, 1601, 1477, 1433, 1363, 1234

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.28 (9H, s) 2.20 (1H, dd, J = 11.1, 13.8 Hz) 2.32 (1H, dd, J = 3.9, 13.8 Hz) 4.23-4.30 (1H, m) 4.99 (1H, s) 5.77 (1H, d, J = 8.1 Hz) 6.85 (1H, d, J = 7.2 Hz) 7.01 (1H, s) 7.19-7.31 (3H, m) 7.34-7.40 (3H, m).

8) (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(tert-ブチル)フェニル]-1-(3-クロロフェニル)-1-プロパノール

(4RS, 5SR)-4-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-5-(3-クロロフェニル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2.36 g, 6.86ミリモル)のエタノール (60 ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (4.3 ml, 3.4. 3ミリモル)を加え、5時間加熱還流した。反応終了後、エタノールを減圧留去した

後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶（ヘキササン-酢酸エチル）で精製し、(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(tert-ブチル)フェニル]-1-(3-クロロフェニル)-1-プロパノール (1.21 g, 5.5%) を無色結晶として得た。

mp 102-103°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  (cm $^{-1}$ ): 3063, 1597, 1576, 1476, 1429, 1363, 1199 H-NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.30 (9H, s) 2.32 (1H, dd, J = 10.4, 13.6 Hz) 2.75 (1H, dd, J = 3.2, 13.8 Hz) 3.31 (1H, dt, J = 4.0, 9.6 Hz) 4.68 (1H, d, J = 4.8 Hz) 6.94-6.96 (1H, m) 7.13 (1H, s) 7.21-7.31 (5H, m) 7.42 (1H, s)

$^1\text{H-NMR}$  [(1RS, 2SR)-1-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(tert-ブチル)フェニル]-1-(3-クロロフェニル)-1-プロパノール (0.30 g, 0.944ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に4-フルオロナフタレン-1-カルボン酸 (0.189 g, 0.99ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (0.152 g, 0.99ミリモル) を加え、最後に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジミド塩酸塩 (0.190 g, 0.99ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキササン：酢酸エチル = 1 : 1、0 : 1）、その後、再結晶（ヘキササン-酢酸エチル）で精製し、N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド (0.245 g, 5.3%) を無色結晶として得た。

mp 76-78°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  (cm $^{-1}$ ): 3312, 1639, 1599, 1516, 1425, 1261, 1236, 1201, 1051

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  (ppm) 0.99 (9H, s) 2.73 (1H, dd, J = 11.0, 14.4 Hz) 3.01 (1H, dd, J = 4.0, 14.4 Hz) 3.52 (2H, dd, J = 8.6, 11.4 Hz) 4.17 (1H, br) 4.7 0-4.81 (1H, m) 5.09 (1H, s) 5.87 (1H, d, J = 7.2 Hz) 6.74-6.83 (5H, m) 7.00 (1H, dd, J = 7.6, 9.8 Hz) 7.18-7.36 (5H, m) 7.41-7.57 (3H, m) 7.80 (1H, d, J = 7.6 Hz) 8.07 (1H, d, J = 7.6 Hz).

【0502】実施例370

N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

(1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(tert-ブチル)フェニル]-1-(3-クロロフェニル)-1-プロパノール (0.30 g, 0.944ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド (0.187 g, 0.99ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (0.152 g, 0.99ミリモル) を加え、最後に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジミド塩酸塩 (0.190 g, 0.99ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキササン：酢酸エチル = 1 : 1、0 : 1）、その後、再結晶（ヘキササン-酢酸エチル）で精製し、N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド (0.230 g, 5.0%) を無色結晶として得た。

mp 104-105°C

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  (cm $^{-1}$ ): 3300, 1635, 1514, 1425, 1363, 1298, 1273, 1197, 1103, 1076

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.27 (9H, s) 1.95-2.01 (2H, m) 2.14-2.20 (2H, m) 2.63-2.75 (3H, m) 2.97 (1H, d, J = 4.0, 14.2 Hz) 4.36 (1H, s) 4.67-4.69 (1H, m) 5.02 (1H, s) 5.69 (1H, d, J = 7.4 Hz) 5.87-5.98 (1H, m) 6.26 (1H, d, J = 12.0 Hz) 6.86-7.30 (10H, m) 7.47 (1H, s).

【0503】実施例371

N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-クロロ-1-ナフトアミド (1RS, 2SR)-2-アミノ-3-[3-(tert-ブチル)フェニル]-1-(3-クロロフェニル)-1-プロパノール (0.313 g, 0.985ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に5-クロロナフタレン-1-カルボン酸 (0.214 g, 1.04ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (0.160 g, 1.04ミリモル) を加え、最後に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジミド塩酸塩 (0.20 g, 1.04ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶（ヘキササン-酢酸エチル）で精製し、N-[(1RS, 2SR)-1-[3-(tert-ブチル)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-クロロ-1-ナフトアミド (0.307 g, 6.2%) を無色結晶として得た。



mp 91-93°C

IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup> (cm<sup>-1</sup>): 3267, 1631, 1572, 1518, 1203, 1037<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.25 (9H, s) 2.74 (1H, dd, J = 11.0, 14.4 Hz) 3.05 (1H, dd, J = 4.0, 14.2 Hz) 4.02 (1H, d, J = 4.4 Hz) 4.77-4.86 (1H, m) 5.05-5.09 (1H, m) 5.87 (1H, d, J = 7.8 Hz) 7.01 (1H, d, J = 7.4 Hz) 7.12-7.66 (12H, m) 8.29 (1H, d, J = 8.8 Hz).

【0504】実施例372

tert-ブチル(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(2, 2, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]エチルカーバメート

1) 2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロ-1-(4-メチルフェニル)プロパン-1-オール  
 窒素置換した3径フラスコにマグネシウム(12.2 g, 5.02ミリモル)、エーテル(100ml)を加え、4-ブチルエーテル(56.1ml, 456ミリモル)のエーテル(200ml)溶液を滴下し、1.5時間加熱還流した。反応容器をドライアイス-アセトン浴で冷却し、ペンタフルオロプロピオン酸(25 g, 152ミリモル)のエーテル(100ml)溶液を滴下し、ゆっくりと室温に戻したのち、3時間加熱還流し、終夜、室温で撹拌した。反応混合物を氷浴し、3規定塩酸でクエンチした。酢酸エチルで希釈し、有機層を分離、飽和重曹、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:0, 3:0:1)を行い、無色透明オイルを得た。これをメタノールに溶解させ、氷浴下で水酸化ナトリウムを加えた。室温に戻し、1時間撹拌した。反応終了後、6規定塩酸でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1, 5:1)で精製し、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロ-1-(4-メチルフェニル)プロパン-1-オール(20.28 g, 56%)を無色透明オイルとして得た。

IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup> (cm<sup>-1</sup>): 3400, 1616, 1518, 1363, 1331, 1213, 1184, 1132<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 2.37 (3H, s) 2.50 (1H, d, J = 4.8 Hz) 4.98-5.13 (1H, m) 7.21 (2H, d, J = 8.4 Hz) 7.33 (2H, d, J = 8.0 Hz).

2) O-フェニルO-[2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロ-1-(4-メチルフェニル)プロピル]カルボノチオネート

2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロ-1-(4-メチルフェニル)プロパン-1-オール(15.93 g, 66.3

ミリモル)の酢酸エチル(200ml)溶液にトリエチルアミン(13.9 ml, 99.4ミリモル)を加え、氷浴下でクロロフェニルチオノプロレート(10.1 ml, 7.28ミリモル)を加え、氷浴下で2時間撹拌した。析出した固体をろ過して除去し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:0:1)で精製し、O-フェニルO-[2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロ-1-(4-メチルフェニル)プロピル]カルボノチオネート(2.82 g, 9.1%)を無色透明オイルとして得た。

IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup> (cm<sup>-1</sup>): 1616, 1591, 1518, 1491, 1290, 1192, 1143<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 2.39 (3H, s) 6.67 (1H, dd, J = 7.5, 16.5 Hz) 7.05 (2H, d, J = 8.1 Hz) 7.24-7.31 (3H, m) 7.37-7.42 (4H, m).

3) 4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)トルエン

O-フェニルO-[2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロ-1-(4-メチルフェニル)プロピル]カルボノチオネート(16.55 g, 44.0ミリモル)のベンゼン(100ml)溶液に2, 2'-アゾビスイソプロピロニトリル(1.45 g, 8.8ミリモル)、水素化トリ-n-ブチルスズ(17.8 ml, 66.0ミリモル)を加え、80°Cで5時間撹拌した。反応終了後、ベンゼンを減圧除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン)で精製し、4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)トルエン(11.13 g)を無色透明オイルとして得た。これは着点のスズ化合物と思われる不純物が含まれるが、このまま次の反応に用いた。

IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup> (cm<sup>-1</sup>): 1518, 1464, 1377, 1315, 1203, 1118, 1080, 1030<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 2.34 (3H, s) 3.26 (2H, t, J = 18.8 Hz) 7.16 (4H, s).

4) 1-(プロモメチル)-4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンゼン

4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)トルエン(9.97 g, 39.4ミリモル)の四塩化炭素(300ml)溶液に2, 2'-アゾビスイソプロピロニトリル(0.33 g, 1.97ミリモル)、N-プロモスクシニミド(8.50 g, 47.3ミリモル)を加え、終夜、加熱還流した。室温に冷却後、不溶物をろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:0, 5:0:1, 2:0:1)で精製し、1-(プロモメチル)-4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンゼン(3.66 g, 3.1%(2工程の収率))を無色結晶として得た。

mp 62-63°C

IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup> (cm<sup>-1</sup>): 1518, 1437, 1323, 1190, 1101, 10

70, 1045

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 3.31 (2H, t, J = 17.8 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.4 Hz), 5) エチル 3-(3-クロロフェニル)-3-オキソ-2-[4-(2, 2, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]プロピオネート

エチル 3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロピオネート (2, 74 g, 12.08ミリモル) のジメトキシエタン (30 ml) 溶液を氷冷し、水素化ナトリウム (60%, 0.49 g, 12.08ミリモル) を加え、氷冷下で30分攪拌した後、1-(プロモメチル)-4-(2, 2, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンゼン (3.66 g, 12.08ミリモル) のジメトキシエタン (15 ml) 溶液を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、0.5規定の塩酸でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 15:1, 10:1) で精製し、エチル 3-(3-クロロフェニル)-3-オキソ-2-[4-(2, 2, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]プロピオネート (4.64 g, 86%) を無色結晶として得た。

mp 81-82°C

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> (cm<sup>-1</sup>): 1738, 1693, 1572, 1425, 1317, 1195, 1028

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.11 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.25 (2H, t, J = 18.3 Hz), 3.32 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.05-4.14 (2H, m), 4.54 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.16-7.23 (4H, m), 7.37 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.51-7.54 (1H, m), 7.77-7.81 (1H, m), 7.90-7.92 (1H, m).

6) エチル (2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(2, 2, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]プロピオネート 塩化亜鉛 (2.70 g, 19.84ミリモル) のエーテル懸濁液 (30 ml) に水素化ホウ素ナトリウム (1.50 g, 39.68ミリモル) を室温で加えそのまゝ2時間攪拌した。不溶物をろ過し、そのろ液にエチル 3-(3-クロロフェニル)-3-オキソ-2-[4-(2, 2, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]プロピオネート (4.45 g, 9.92ミリモル) のエーテル (20 ml) 溶液を加え、室温で1時間攪拌した。1規定塩酸で反応を終了させ、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1, 5:1) で精製し、エチル (2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(2, 2, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]プロピオネート (3.95 g, 89%) を無色透明オイルとして得た。

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> (cm<sup>-1</sup>): 3450, 1709, 1576, 1518, 1435, 1315, 1195, 1113, 1030

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 0.91 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.87-3.02 (3H, m), 3.18 (1H, d, J = 2.6 Hz), 3.25 (2H, t, J = 18.2 Hz), 3.88 (2H, q, J = 6.8 Hz), 5.02 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.04-7.17 (4H, m), 7.26-7.28 (3H, m), 7.41-7.42 (1H, m).

7) (2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(2, 2, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]プロピオン酸 エチル (2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(2, 2, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]プロピオネート (3.84 g, 8.52ミリモル) のテトラヒドロフラン-エタノール (20 ml-20 ml) 溶液に室温で1規定の水酸化ナトリウム (17 ml, 17ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、有機溶媒を減圧除去し、水層を1規定塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。ヘキサン-酢酸エチルで再結晶を行い、(2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(2, 2, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]プロピオン酸 (2.85 g, 79%) を無色結晶として得た。

mp 150-151°C

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> (cm<sup>-1</sup>): 2500-3300, 1693, 1433, 1315, 1194, 1103, 1078, 1030

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 2.87-3.05 (3H, m), 3.24 (2H, t, J = 18.4 Hz), 5.09 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.24-7.29 (3H, m), 7.41 (1H, s).

8) (4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-4-[4-(2, 2, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]-1, 3-オキサリジジン-2-オン (2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-[4-(2, 2, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]プロピオン酸 (2.75 g, 6.50ミリモル) のテトラヒドロフラン (70 ml) 溶液にトリethylアミン (1.36 ml, 9.75ミリモル)、ジフェニルリン酸アジド (1.54 ml, 7.15ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。溶媒を留去し、酢酸エチルで希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。ヘキサン-酢酸エチルで再結晶を行い、(4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-4-[4-(2, 2, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]-1, 3-オキサリジジン-2-オン (2.54 g, 93%) を無色結晶として得た。

mp 137-138°C

IR ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> (cm<sup>-1</sup>): 3234, 1761, 1435, 1317, 1194, 1103

30, 912

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 2.17-2.36 (2H, m) 3.28 (2H, t, J = 18.6 Hz) 4.19-4.30 (1H, m) 4.95 (1H, s) 5.77 (1H, d, J = 8.2 Hz) 7.03 (2H, d, J = 7.6 Hz) 7.27-7.38 (3H, m).

9) tert-ブチル (4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-2-オキソ-4-[4-(2, 2, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート (4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-4-[4-(2, 2, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (2.43 g, 5.79ミリモル)のアセトニトリル (40ml) 溶液にジ-tert-ブチルジカルボネート (1.52 g, 6.95ミリモル) と 4-(ジメチルアミノ)ピリジン (71mg, 0.579ミリモル) を順に加え、室温で終夜撹拌した。溶液を減圧留去し、ヘキサン-酢酸エチルで再結晶を行い、tert-ブチル (4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-2-オキソ-4-[4-(2, 2, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート (2.77 g, 9.2%) を無色結晶として得た。

mp 136-138°C

IR<sub>max</sub><sup>NEC</sup> (cm<sup>-1</sup>): 1813, 1724, 1358, 1315, 1251, 1195, 157, 1076, 1028

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.49 (9H, s) 2.58 (1H, dd, J = 8.8, 14.4 Hz) 2.88 (1H, dd, J = 4.6, 14.4 Hz) 3.21 (2H, t, J = 18.4 Hz) 4.77-4.87 (1H, m) 5.64 (1H, d, J = 7.0 Hz) 6.67 (2H, d, J = 8.0 Hz) 6.99-7.03 (3H, m) 7.12-7.19 (2H, m) 7.24-7.30 (1H, m).

10) tert-ブチル (1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(2, 2, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]エチルカーバメート

tert-ブチル (4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-2-オキソ-4-[4-(2, 2, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート (2.66 g, 5.12ミリモル) のメタノール-テトラヒドロフラン (20ml-20ml) 溶液に1規定水酸化ナトリウム (6.2ml, 6.2ミリモル) を加え、室温で終夜撹拌した。水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、tert-ブチル (1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(2, 2, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]エチルカーバメート (2.11 g, 8.3%) を無色結晶として得た。

mp 156-157°C

IR<sub>max</sub><sup>NEC</sup> (cm<sup>-1</sup>): 3348, 1682, 1531, 1444, 1311, 1244, 1178, 1032

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.34 (9H, s) 2.59-2.79 (2H, m) 3.26 (2H, t, J = 18.4 Hz) 3.49 (1H, br) 4.09 (1H, br) 4.55 (1H, d, J = 7.6 Hz) 4.91 (1H, br) 7.08-7.20 (4H, m) 7.36-7.29 (3H, m) 7.1 (1H, s).

【0505】実施例373

N-[(1RS, 2SR)-1-[4-(2, 2, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド

1) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-[4-(2, 2, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)フェニル]-1-プロパノール tert-ブチル (1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(2, 2, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]エチルカーバメート (2.00 g, 4.05ミリモル) のクロロホルム (20ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (20ml) を加え、室温で時間撹拌した。減圧濃縮した後、残渣に水を加え、飽和重曹水で塩基性とした。水層を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-[4-(2, 2, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)フェニル]-1-プロパノール (1.08 g, 6.8%) を無色結晶として得た。

mp 109-110°C

IR<sub>max</sub><sup>NEC</sup> (cm<sup>-1</sup>): 3000-3300, 1576, 1518, 1433, 1317, 1078, 1028

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.60 (2H, br) 2.35 (1H, d, J = 10.2, 13.4 Hz) 2.75 (1H, dd, J = 3.0, 13.6 Hz) 3.18-3.36 (3H, m) 4.66 (1H, d, J = 4.8 Hz) 7.10-7.35 (7H, m) 7.41 (1H, s).

2) N-[(1RS, 2SR)-1-[4-(2, 2, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド 4-フルオロナフトレン-1-カルボン酸 (1.53 mg, 0.801ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (5ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド塩酸塩 (1.54 g, 0.801ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1水和物 (1.23 mg, 0.801ミリモル) を加え、最後に (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-[4-(2, 2, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)フェニル]-1-プロパノール (0.30 g, 0.763ミリモル) を加え、室温で終夜撹拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルをつめ

たガラスフィルターでろ過し、酢酸エチルで洗浄し、減圧濃縮した。残渣を再結晶（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、N-[ (1RS, 2SR)-1-[4-(2, 2, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド (0.284 g, 6.6%) を無色結晶として得た。

mp 191-192°C

元素分析値  $C_{25}H_{22}NO_2ClF_6$  として

計算値: C, 61.55; H, 3.92; N, 2.47

実測値: C, 61.27; H, 3.75; N, 2.45

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3265, 1641, 1626, 1516, 1425, 1236, 1178, 1032

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 2.80 (1H, dd, J = 10.8, 14.1 Hz) 3.02 (1H, dd, J = 4.2, 14.4 Hz) 3.29 (2H, t, J = 18.0 Hz) 3.91 (1H, s) 4.70-4.77 (1H, m) 5.10 (1H, d, J = 2.2 Hz) 5.95 (1H, d, J = 8.1 Hz) 6.90-6.96 (1H, m) 7.03 (1H, dd, J = 5.4, 7.8 Hz) 7.17-7.36 (7H, m) 7.43-7.56 (3H, m) 7.88 (1H, d, J = 8.4 Hz) 8.07 (1H, d, J = 8.4 Hz).

【0506】実施例374

N-[ (1RS, 2SR)-1-[4-(2, 2, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボン酸 (151 mg, 0.801ミリモル) の N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジミド塩酸塩 (154 g, 0.801ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (123 mg, 0.801ミリモル) を加え、最後に (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-[4-(2, 2, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)フェニル]-1-プロパノール (0.30 g, 0.763ミリモル) を加え、室温で終夜撹拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルをつめたガラスフィルターでろ過し、酢酸エチルで洗浄し、減圧濃縮した。残渣を再結晶（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、N-[ (1RS, 2SR)-1-[4-(2, 2, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド (0.284 g, 6.6%) を無色結晶として得た。

mp 176-177°C

元素分析値  $C_{27}H_{22}NO_2ClF_6$  として

計算値: C, 63.89; H, 4.83; N, 2.48

実測値: C, 63.70; H, 4.85; N, 2.22

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3281, 1635, 1518, 1433, 1315, 11

97, 1030

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.95-2.04 (2H, m) 2.16-2.28 (2H, m) 2.64-2.68 (2H, m) 2.75 (1H, dd, J = 11.1, 14.7 Hz) 2.97 (1H, dd, J = 4.5, 14.7 Hz) 3.28 (2H, t, J = 18.3 Hz) 4.01 (1H, br) 4.62-4.71 (1H, m) 5.05 (1H, d, J = 2.7 Hz) 5.74 (1H, d, J = 7.8 Hz) 5.95 (1H, dt, J = 5.7, 11.4 Hz) 6.29 (1H, d, J = 1.7 Hz) 6.88 (1H, dd, J = 1.2, 7.2 Hz) 7.03 (1H, t, J = 7.8 Hz) 7.0-7.36 (8H, m) 7.48 (1H, s).

【0507】実施例375

N-[ (1RS, 2SR)-1-[4-(2, 2, 3, 3-ペンタフルオロフェニル)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-クロロ-1-ナフトアミド

5-クロロナフタレン-1-カルボン酸 (176 mg, 0.849ミリモル) の N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジミド塩酸塩 (163 mg, 0.849ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (130 mg, 0.849ミリモル) を加え、最後に (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-[4-(2, 2, 3, 3-ペンタフルオロプロピル)フェニル]-1-プロパノール (318 mg, 0.809ミリモル) を加え、室温で終夜撹拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルをつめたガラスフィルターでろ過し、酢酸エチルで洗浄し、減圧濃縮した。残渣を再結晶（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、N-[ (1RS, 2SR)-1-[4-(2, 2, 3, 3-ペンタフルオロフェニル)ベンジル]-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-5-クロロ-1-ナフトアミド (330 mg, 7.0%) を無色結晶として得た。

mp 216-217°C

元素分析値  $C_{29}H_{22}NO_2Cl_2F_6$  として

計算値: C, 59.81; H, 3.81; N, 2.41

実測値: C, 59.75; H, 3.81; N, 2.41

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3260, 1637, 1539, 1319, 1180, 1118, 1030

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 2.80 (1H, dd, J = 11.0, 14.4 Hz) 3.02 (1H, dd, J = 4.0, 14.6 Hz) 3.30 (2H, t, J = 18.2 Hz) 3.74 (1H, br) 4.72-4.84 (1H, m) 5.09 (1H, s) 5.96 (1H, d, J = 8.6 Hz) 7.11-7.58 (12H, m) 7.74 (1H, d, J = 8.8 Hz) 8.31 (1H, d, J = 8.4 Hz).

【0508】実施例376

N-[ (1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-1-[ (3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) メチル]-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド

1) 2-プロモ-4-メチル-1-[(2-メチル-2-プロベニル)オキシ]ベンゼン

2-プロモ-*p*-クレゾール (10 ml, 8.2, 7.7 ミリモルの N, N-ジメチルホルムアミド (200 ml) 溶液に炭酸カルウム (1.7, 2.6, 1.24 ミリモル)、塩化メタリル (9, 8 ml, 9.9, 2 ミリモル) を加え、100°C で終夜撹拌した。酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1) で精製し、2-プロモ-4-メチル-1-[(2-メチル-2-プロベニル)オキシ]ベンゼン (1.9, 6.7 g, 9.9%) を無色透明オイルとして得た。

IR (max<sup>CHCl<sub>3</sub></sup> (cm<sup>-1</sup>)): 1658, 1604, 1494, 1452, 1377, 1286, 1251, 1230, 1207, 1153

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.84 (3H, s) 2.25 (3H, s) 4.45 (2H, s) 4.98-5.00 (1H, m) 5.13-5.14 (1H, m) 6.56 (1H, d, J = 8.4 Hz) 6.99-7.03 (1H, m) 7.35-7.36 (1H, m).

2) 3, 3, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン

2-プロモ-4-メチル-1-[(2-メチル-2-プロベニル)オキシ]ベンゼン (5, 0 g, 2.0, 7.7 ミリモルのトルエン (100 ml) 溶液に 2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル (1, 4.5 g, 8.8 ミリモル)、水素化トリ-n-ブチルスズ (8, 3.4 ml, 3.1 ミリモル) を加え、終夜加熱還流した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:0, 5:0, 1:1) で精製し、3, 3, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン (3, 7.0 g, 100%) を無色透明オイルとして得た。

IR (max<sup>CHCl<sub>3</sub></sup> (cm<sup>-1</sup>)): 1612, 1489, 1464, 1192, 991

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.32 (6H, s) 2.29 (3H, s) 4.20 (2H, s) 6.67 (1H, d, J = 8.4 Hz) 6.90-6.92 (2H, m).

3) エチル 3-(3-クロロフェニル)-2-[(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)メチル]-3-オキソプロピオネート

3, 3, 5-トリメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン (9, 4.2 g, 5.8 ミリモル) の四塩化炭素 (300 ml) 溶液に 2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル (0, 4.8 g, 2.9 ミリモル)、N-プロモスクシンイミド (1.0, 8.4 g, 6.0, 9.9 ミリモル) を加え、終夜、加熱還流した。室温に冷却後、不溶物をろ過、減圧濃縮し、臭素体を得た。エチル 3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロピオネート (1.3, 1.5 g, 5.8 ミリモル) のジメトキシエタン (100 ml) 溶液を氷冷し、水素化ナトリウム (6.0%, 2, 3.2 g, 5.8 ミリモル) を加え、氷冷下で 30 分撹拌した後、臭素体 (5

8 ミリモル) のジメトキシエタン (150 ml) 溶液を加え、室温で終夜撹拌した。反応終了後、0, 5 規定の塩酸でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:0, 1:1, 5:1) で精製し、エチル 3-(3-クロロフェニル)-2-[(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)メチル]-3-オキソプロピオネート (1.4, 0.4 g, 6.3%) を淡黄色オイルとして得た。

IR (max<sup>CHCl<sub>3</sub></sup> (cm<sup>-1</sup>)): 1738, 1693, 1612, 1573, 1487, 1469, 1423, 1365, 1228, 1192

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.14 (3H, t, J = 7.0 Hz) 1.24 (3H, s) 1.28 (3H, s) 3.27 (2H, dd, J = 1.8, 7.6 Hz) 4.06-4.17 (4H, q, J = 7.2 Hz) 6.65 (1H, d, J = 8.0 Hz) 6.89-6.90 (1H, m) 6.95 (1H, dd, J = 1.8, 8.0 Hz) 7.36 (1H, t, J = 8.0 Hz) 7.51 (1H, dd, J = 1.2, 2.2, 8.0 Hz) 7.77 (1H, dt, J = 1.0, 7.6 Hz) 7.85-7.86 (1H, m).

4) エチル (2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-2-[(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)メチル]-3-ヒドロキソプロピオネート

塩化亜鉛 (9, 9.0 g, 7.2, 6 ミリモル) のエーテル懸濁液 (140 ml) に水素化ホウ素ナトリウム (5, 5.0 g, 14.5, 2 ミリモル) を室温で加えそのまま 2 時間撹拌した。不溶物をろ過し、そのろ液にエチル 3-(3-クロロフェニル)-2-[(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)メチル]-3-オキソプロピオネート (1.4, 0.4 g, 3.6, 3 ミリモル) のエーテル (50 ml) 溶液を加え、室温で 1, 5 時間撹拌した。3 規定塩酸で反応を終了させ、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:0, 1:1, 5:1) で精製し、エチル (2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-2-[(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)メチル]-3-ヒドロキソプロピオネート (1.2, 0.7 g, 8.6%) を淡黄色オイルとして得た。

IR (max<sup>CHCl<sub>3</sub></sup> (cm<sup>-1</sup>)): 3460, 1726, 1487, 1467, 1373, 1190, 1032, 987

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 0.95 (3H, t, J = 7.0 Hz) 1.27 (3H, s) 1.29 (3H, s) 2.89-2.97 (3H, m) 3.18 (1H, d, J = 2.4 Hz) 3.90 (2H, q, J = 7.0 Hz) 4.18 (2H, s) 4.98-4.99 (1H, m) 6.03 (1H, d, J = 8.2 Hz) 6.78-6.84 (2H, m) 7.24-7.28 (3H, m) 7.40-7.42 (1H, m).

5) (4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-4-[(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフ

ラン-5-イル)メチル]-1, 3-オキサゾリジジン-2-オン  
 エチル (2RS, 3RS)-3-(3-クロロフェニル)-  
 2-[ (3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)メチル]-3-ヒドロキシプロピオネート  
 (11.44g, 29.4ミリモル)のテトラヒドロフラン-エタノール (60ml-60ml) 溶液に室温で1規定の水酸化ナトリウム (60ml, 60ミリモル) を加え、室温で終夜撹拌した。反応終了後、有機溶媒を減圧留去し、水層を1規定塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮し、無色透明オイルを得た。このテトラヒドロフラン (300ml) 溶液にトリエチルアミン (6.2ml, 44.1ミリモル)、ジフェニルリン酸アジド (7.6ml, 35.3ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。溶媒を留去し、酢酸エチルで希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。ヘキサ-酢酸エチルで再結晶を行い、(4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-4-[ (3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)メチル]-1, 3-オキサゾリジジン-2-オン (8.11g, 77%) を無色結晶として得た。  
 mp 183-184°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3271, 1759, 1489, 1236, 1194  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.29, 1.30 (each s, 6H) 2.15 (1H, dd, J = 11.4, 13.8 Hz) 2.27 (1H, dd, J = 3.9, 13.8 Hz) 4.18-4.25 (3H, m) 4.98 (1H, s) 5.75 (1H, d, J = 7.8 Hz) 6.68 (1H, d, J = 8.1 Hz) 6.74-6.79 (2H, m) 7.25-7.28 (1H, m) 7.34-7.39 (3H, m).  
 6) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-1-プロパノール  
 (4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-4-[ (3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)メチル]-1, 3-オキサゾリジジン-2-オン (5.33g, 14.9ミリモル)のエタノール (100ml) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (9.3ml, 7.4, 5ミリモル) を加え、5時間加熱還流した。反応終了後、エタノールを減圧留去した後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサ-酢酸エチル) で精製し、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-1-プロパノール (3.68g, 74%) を無色結晶として得た。  
 mp 83-86°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3000-3300, 1597, 1574, 1487, 1469, 1192, 1076, 987

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.30 (3H, s) 1.31 (3H, s) 2.28 (1H, dd, J = 7.5, 13.8 Hz) 2.70 (1H, dd, J = 3.3, 13.8 Hz) 3.21-3.27 (1H, m) 4.20 (2H, s) 4.66 (1H, d, J = 5.1 Hz) 6.69 (1H, d, J = 7.8 Hz) 6.84-6.88 (2H, m) 7.24-7.33 (3H, m) 7.41 (1H, s).  
 7) N-(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-1-[ (3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)メチル]-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド  
 4-フルオロナフタレン-1-カルボン酸 (242mg, 1.27ミリモル)のN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド塩酸塩 (243mg, 1.27ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (195mg, 1.27ミリモル) を加え、最後に (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-1-プロパノール (0.40g, 1.21ミリモル) を加え、室温で終夜撹拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルをつめたガラスフィルターでろ過し、酢酸エチルで洗浄し、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサ-酢酸エチル) で精製し、N-(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-1-[ (3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)メチル]-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド (383mg, 68%) を無色結晶として得た。  
 mp 131-133°C

元素分析値  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  として  
 計算値: C, 71.63; H, 5.81; N, 7.78  
 実測値: C, 71.28; H, 5.54; N, 7.79  
 $IR_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3281, 1641, 1626, 1518, 1487, 1464, 1425, 1261, 1236, 1194  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.22 (3H, s) 1.27 (3H, s) 2.71 (1H, dd, J = 11.1, 14.7 Hz) 3.00 (1H, dd, J = 4.2, 14.4 Hz) 4.12 (1H, d, J = 4.2 Hz) 4.21 (2H, d, J = 0.9 Hz) 4.69-4.78 (1H, m) 5.08-5.10 (1H, m) 5.83 (1H, d, J = 7.5 Hz) 6.72 (1H, d, J = 8.4 Hz) 6.91-7.02 (3H, m) 7.16 (1H, dd, J = 5.4, 7.8 Hz) 7.27-7.38 (3H, m) 7.45-7.57 (3H, m) 7.80 (1H, d, J = 8.1 Hz) 8.07 (1H, d, J = 7.8 Hz).

[0509] 実施例377  
 N-(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-1-[ (3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)メチル]-2-ヒドロキシエチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸 (239mg, 1.27ミリモル)のN,

N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (243 mg, 1.27 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (195 mg, 1.27 ミリモル) を加え、最後に (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-1-プロパノール (0.40 g, 1.21 ミリモル) を加え、室温で終夜撹拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルをつめたガラスフィルターでろ過し、酢酸エチルで洗浄し、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサノール) で精製し、N-1 (1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-1-[ (3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) メチル]-2-ヒドロキシエチル]-1-ナフトアミド (473 mg, 7.6%) を無色結晶として得た。

mp 191-192°C

元素分析値  $C_{29}H_{37}NO_3 \cdot Cl$  として

計算値: C, 72.86; H, 6.51; N, 2.74

実測値: C, 73.04; H, 6.26; N, 3.04

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3304, 1635, 1514, 1487, 1192, 1076, 987, 910

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.28 (6H, s) 1.98-2.01 (2H, m) 2.16-2.21 (2H, m) 2.58-2.69 (3H, m) 2.87-2.95 (1H, m) 4.20 (2H, s) 4.62 (1H, br) 5.00 (1H, s) 5.71 (1H, d, J = 7.4 Hz) 5.89-6.00 (1H, m) 6.26 (1H, d, J = 11.8 Hz) 6.68 (1H, d, J = 8.8 Hz) 6.88-7.16 (5H, m) 7.26-7.30 (3H, m) 7.46 (1H, s)

【0510】実施例 378

5-クロロ-N-1 (1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-1-[ (3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) メチル]-2-ヒドロキシエチル]-1-ナフトアミド

5-クロロナフタレン-1-カルボン酸 (260 mg, 1.26 ミリモル) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (242 mg, 1.26 ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (193 mg, 1.26 ミリモル) を加え、最後に (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-1-プロパノール (0.40 g, 1.20 ミリモル) を加え、室温で終夜撹拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルをつめたガラスフィルターでろ過し、酢酸エチルで洗浄し、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサノール) で精製し、5-クロロ-N-1 (1RS, 2SR)-2-(3-

クロロフェニル)-1-[ (3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) メチル]-2-ヒドロキシエチル]-1-ナフトアミド (473 mg, 7.6%) を無色結晶として得た。

mp 191-192°C

元素分析値  $C_{29}H_{37}NO_3 \cdot Cl_2$  として

計算値: C, 69.23; H, 5.23; N, 2.69

実測値: C, 69.02; H, 5.04; N, 2.71

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3271, 1639, 1572, 1520, 1487, 1194, 908

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.23 (3H, s) 1.26 (3H, s) 2.70 (1H, dd, J = 11.0, 14.6 Hz) 2.99 (1H, dd, J = 4.4, 14.8 Hz) 4.21 (2H, s) 4.71-4.78 (1H, m) 5.07 (1H, d, J = 3.2 Hz) 5.86 (1H, d, J = 8.2 Hz) 6.71 (1H, d, J = 8.8 Hz) 6.90-6.93 (2H, m) 7.22-7.64 (9H, m) 8.31 (1H, d, J = 8.4 Hz).

【0511】実施例 379

N-1 (1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-1-[4-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル) ベンジル]-2-ヒドロキシエチル]-4-フルオロ-1-ナフトアミド

1) 2, 2-ジメチル-1-(4-メチルフェニル)-1-プロパノール

三径フラスコにマグネシウム (7.14 g, 294 ミリモル) のエーテル懸濁液 (200 ml) に p-プロモトルエン (34 ml, 276 ミリモル) のエーテル (100 ml) 溶液を滴下し、1.5 時間加熱還流した。その後、室温で、トリメチルアセトニトリル (25 ml, 2.26 ミリモル) のエーテル (100 ml) 溶液を加え、2 時間撹拌した。ついで、水出し、6 規定塩酸を滴下し、30 分、室温で撹拌した。エーテルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサノール: 酢酸エチル = 1:0, 10:1) で精製し、2, 2-ジメチル-1-(4-メチルフェニル)-1-プロパノール (10.94 g, 27%) を無色透明オイルとして得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1672, 1608, 1477, 1396, 1365, 1278, 960

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.35 (9H, s) 2.38 (3H, s) 7.20 (2H, d, J = 8.1 Hz) 7.66 (2H, d, J = 8.4 Hz).

2) 1-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)-4-メチルベンゼン

2, 2-ジメチル-1-(4-メチルフェニル)-1-プロパノール (4.69 g, 26.6 ミリモル) の入ったナスコルに、ビス (2-メトキシエチル) アミノサルファートリフルオリド (10 g, 45.2 ミリモル) を滴下し、80-85°C で終夜撹拌した。反応混合物を飽和重曹水に流し込み、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン）で精製し、1-（1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル）-4-メチルベンゼン（5, 1.6 g, 7.7%）を無色透明オイルとして得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$ : 1618, 1518, 1485, 1464, 1308, 1286, 1259, 1209, 1093, 1072, 976

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  (ppm) 1.02 (9H, s) 2.37 (3H, s) 7.15-7.19 (2H, m) 7.31 (2H, d, J = 8.4 Hz).

3) エチル 3-（3-クロロフェニル）-2-〔4-（1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル）ベンジル〕-3-オキソプロピオネート

1-（1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル）-4-メチルベンゼン（4, 5.2 g, 2.2, 8ミリモル）の四塩化炭素（150 ml）溶液に、2'-アゾバイソプロパニトリル（1.88 mg, 1.14ミリモル）、N-プロモスクシニミド（4, 0.6 g, 2.2, 8ミリモル）を加え、終夜、加熱還流した。室温に冷却後、不溶物をろ過、減圧濃縮した。臭気を得た。これはこのまま次の反応に用いた。エチル 3-（3-クロロフェニル）-3-オキソプロピオネート（5, 1.7 g, 2.2, 8ミリモル）のジメトキシエタン（60 ml）溶液を氷浴し、水素化ナトリウム（6.0%, 0.92 g, 2.2, 8ミリモル）を加え、氷浴下で15分撹拌した後、臭気体（2.2, 8ミリモル）のジメトキシエタン（40 ml）溶液を加え、室温で終夜撹拌した。反応終了後、1規定の塩酸でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1, 15 : 1）で精製し、エチル 3-（3-クロロフェニル）-2-〔4-（1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル）ベンジル〕-3-オキソプロピオネート（7, 4.4 g, 7.7%）を淡黄色オイルとして得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$ : 1736, 1691, 1570, 1483, 1425, 1367, 1259, 1093, 1072

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  (ppm) 0.99 (9H, s) 1.12 (3H, t, J = 6.9 Hz) 3.34 (2H, d, J = 7.5 Hz) 3.96-4.15 (2H, m) 4.56 (1H, t, J = 7.2 Hz) 7.21-7.45 (5H, m) 7.50-7.55 (1H, m) 7.78-7.90 (1H, m) 7.90-7.92 (1H, m).

4) エチル 2-（2RS, 3RS）-3-（3-クロロフェニル）-3-ヒドロキシ-2-〔4-（1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル）ベンジル〕プロピオネート塩化亜鉛（4, 9.4 g, 3.6, 2ミリモル）のエーテル懸濁液（70 ml）に水素化ホウ素ナトリウム（2, 7.4 g, 7.2, 4ミリモル）を室温で加え、そのまま2時間撹拌した。不溶物をろ過し、そのろ液にエチル 3-（3-クロロフェニル）-2-〔4-（1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル）ベンジル〕-3-オキソプロピオネート（7, 5.9 g, 1.8, 1ミリモル）のエーテル（50 ml）溶液を加え、室温で1時間撹拌した。1規

定塩酸で反応を終了させ、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 15 : 1, 10 : 1, 5 : 1）で精製し、エチル 2-（2RS, 3RS）-3-（3-クロロフェニル）-3-ヒドロキシ-2-〔4-（1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル）ベンジル〕プロピオネート（6, 1.2 g, 8.0%）を淡黄色オイルとして得た。

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$ : 3454, 1712, 1616, 1597, 1576, 1483, 1398, 1371, 1398, 1286, 1259, 1190

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  (ppm) 0.94 (3H, t, J = 7.2 Hz) 1.00 (9H, s) 2.90-3.04 (2H, m) 3.11 (1H, d, J = 1.8 Hz) 3.90 (2H, q, J = 7.0 Hz) 5.03 (1H, d, J = 2.2 Hz) 7.09 (2H, d, J = 8.0 Hz) 7.25-7.29 (5H, m) 7.42 (1H, s).

5) 2-（2RS, 3RS）-3-（3-クロロフェニル）-3-ヒドロキシ-2-〔4-（1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル）ベンジル〕プロピオネート

エチル 2-（2RS, 3RS）-3-（3-クロロフェニル）-3-ヒドロキシ-2-〔4-（1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル）ベンジル〕プロピオネート（5, 8.8 g, 1.3, 8ミリモル）のテトラヒドロフラン/エタノール（30 ml-30 ml）溶液に室温で1規定の水酸化ナトリウム（2.8 ml, 2.8ミリモル）を加え、室温で終夜撹拌した。反応終了後、有機溶媒を減圧留去し、水層を1規定塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機質を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。ヘキサン-酢酸エチルで再結晶を行い、2-（2RS, 3RS）-3-（3-クロロフェニル）-3-ヒドロキシ-2-〔4-（1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル）ベンジル〕プロピオネート（4, 2.4 g, 7.7%）を無色結晶として得た。

mp 141-142°C

$IR_{\text{max}}^{\text{KBr}}(\text{cm}^{-1})$ : 2500-3300, 1709, 1599, 1574, 1483, 1413, 1398, 1369, 1286, 1259

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  (ppm) 0.99 (9H, s) 2.90-3.05 (3H, m) 5.10 (1H, d, J = 3.6 Hz) 7.07 (2H, d, J = 8.1 Hz) 7.25-7.28 (5H, m) 7.42 (1H, s).

6) 4-（4RS, 5SR）-5-（3-クロロフェニル）-4-〔4-（1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル）ベンジル〕-1, 3-オキサジリジン-2-オン（2RS, 3RS）-3-（3-クロロフェニル）-3-ヒドロキシ-2-〔4-（1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル）ベンジル〕プロピオネート（4, 0.9 g, 1.0, 3ミリモル）のテトラヒドロフラン（100 ml）溶液にトリエチルアミン（2, 1.6 ml, 1.5, 4.5ミリモル）、ジフェニルリン酸アジド（2, 6.7 ml, 1.2, 3.6ミリモル）を加え、4時間加熱還流した。溶媒を留去し、酢酸エチルで希釈し、1規定塩酸、飽和重曹



水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。ヘキサン-酢酸エチルで再結晶を行い、(4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-4-[4-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(3, 9.7g, 9.8%)を無色結晶として得た。

mp 188-190°C

IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup>(cm<sup>-1</sup>): 3246, 1739, 1437, 1369, 1286, 1238, 1078

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.01 (9H, s) 2.27 (1H, dd, J = 10.8, 13.1 Hz) 2.36 (1H, dd, J = 4.2, 12.8 Hz) 4.23-4.31 (1H, m) 5.09 (1H, s) 5.77 (1H, d, J = 8.1 Hz) 7.05 (2H, d, J = 8.1 Hz) 7.24-7.29 (1H, m) 7.32-7.38 (5H, m).

7) (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-[4-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)フェニル]-1-プロパノール(4RS, 5SR)-5-(3-クロロフェニル)-4-[4-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)ベンジル]-1, 3-オキサゾリジン-2-オン(3, 8.2g, 9.70ミリモル)のエタノール(100ml)溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液(6.1ml, 4.8, 5ミリモル)を加え、4時間加熱還流した。反応終了後、エタノールを減圧留去した後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-[4-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)フェニル]-1-プロパノール(2.56g, 7.2%)を無色結晶として得た。

mp 105-107°C

IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup>(cm<sup>-1</sup>): 3352, 1597, 1483, 1286, 1259, 1093, 1068, 1037, 1008, 978

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.02 (9H, s) 2.38 (1H, dd, J = 10.6, 13.6 Hz) 2.80 (1H, dd, J = 2.8, 13.2 Hz) 3.27-3.36 (1H, m) 4.68 (1H, d, J = 4.8 Hz) 7.15 (2H, d, J = 8.2 Hz) 7.26-7.35 (5H, m) 7.42 (1H, s) 8) N-{(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-1-[4-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)ベンジル]-2-ヒドロキシエチル}-4-フルオロ-1-ナフトアミド

4-フルオロナフタレン-1-カルボン酸(216mg, 1.15ミリモル)のN, N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(220mg, 1.15ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(176mg, 1.15ミリモル)を加え、最後に(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-[4-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロ

ピル)フェニル]-1-プロパノール(0.40g, 1.09ミリモル)を加え、室温で終夜撹拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルをつめたガラスフィルターでろ過し、酢酸エチルで洗浄し、減圧濃縮した。残渣を再結晶(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、N-{(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-1-[4-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)ベンジル]-2-ヒドロキシエチル}-4-フルオロ-1-ナフトアミド(289mg, 4.9%)を無色結晶として得た。

mp 104-106°C

IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup>(cm<sup>-1</sup>): 3244, 1639, 1626, 1599, 1516, 1425, 1286, 1261, 1091, 1072, 1008, 978

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.01 (9H, s) 2.82 (1H, dd, J = 11.0, 14.4 Hz) 3.03 (1H, dd, 4.4, 14.4 Hz) 3.85 (1H, s) 4.72-4.81 (1H, m) 5.10 (1H, d, J = 3.4 Hz) 5.98 (1H, d, J = 8.4 Hz) 6.93 (1H, dd, J = 7.6, 9.8 Hz) 7.10 (1H, dd, J = 5.0, 7.6 Hz) 7.19-7.56 (10H, m) 7.75 (1H, d, J = 7.6 Hz) 8.06 (1H, d, J = 8.0 Hz).

#### [0512] 実施例380

N-{(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-1-[4-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)ベンジル]-2-ヒドロキシエチル}-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド

6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボン酸(216mg, 1.15ミリモル)のN, N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(220mg, 1.15ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(176mg, 1.15ミリモル)を加え、最後に(1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-[4-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)フェニル]-1-プロパノール(0.40g, 1.09ミリモル)を加え、室温で終夜撹拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルをつめたガラスフィルターでろ過し、酢酸エチルで洗浄し、減圧濃縮した。残渣を再結晶(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、N-{(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-1-[4-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)ベンジル]-2-ヒドロキシエチル}-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-1-カルボキサミド(316mg, 5.4%)を無色結晶として得た。

mp 119-120°C

IR<sub>max</sub><sup>KBr</sup>(cm<sup>-1</sup>): 3265, 1635, 1516, 1485, 1286, 12

59

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.28 (6H, s) 1.98-2.01 (2H, m) 2.16-2.21 (2H, m) 2.58-2.69 (3H, m) 2.87-2.95 (1H, m) 4.20 (2H, s) 4.62 (1H, br) 5.00 (1H, s) 5.71 (1H, d, J = 7.4 Hz) 5.89-6.00 (1H, m) 6.26 (1H, d, J = 11.8 Hz) 6.68 (1H, d, J = 8.8 Hz) 6.88-7.16 (5H, m) 7.26-7.30 (3H, m) 7.46 (1H, s)

## 【0513】実施例381

5-クロロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-1-[4-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)ベンジル]-2-ヒドロキシエチル]-1-ナフトアミド

5-クロロナフタレン-1-カルボン酸 (238 mg, 1.15ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (220 mg, 1.15ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (176 mg, 1.15ミリモル) を加え、最後に (1RS, 2SR)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-3-[4-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)フェニル]-1-プロパノール (0.40 g, 1.09ミリモル) を加え、室温で終夜反応した。酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルをつめたガラスフィルターでろ過し、酢酸エチルで洗浄し、減圧濃縮した。残液を再結晶 (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、5-クロロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(3-クロロフェニル)-1-[4-(1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)ベンジル]-2-ヒドロキシエチル]-1-ナフトアミド (252 mg, 42%) を無色結晶として得た。

mp 99-101°C

IR<sub>max</sub><sup>NE</sup> (cm<sup>-1</sup>): 3260, 1635, 1521, 1286, 1093, 1072, 1037, 1008, 978, 908

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.01 (9H, s) 2.79 (1H, dd, J = 11.1, 14.4 Hz) 3.02 (1H, dd, J = 3.6, 14.1 Hz) 4.74-4.82 (1H, m) 5.07 (1H, d, J = 3.6 Hz) 6.02 (1H, d, J = 8.7 Hz) 7.15-7.41 (10H, m) 7.53-7.57 (3H, m) 8.28 (1H, d, J = 8.7 Hz)

## 【0514】実施例382

酢酸 (1RS, 2SR)-2-[ (6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-イルカルボニル) アミノ]-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド (0.359 g (0.675ミリモル)、無水酢酸 2 ml

1、ピリジン 5 ml) の混合物を 100°C で一晩撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (酢酸エチル)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.347 g 収率 90%

mp 176-177°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 1.91-2.05 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.13-2.32 (2H, m), 2.63-2.66 (2H, m), 2.71 (1H, dd, J = 10.2 Hz, 15.2 Hz), 3.07 (1H, dd, J = 4.3 Hz, 14.7 Hz), 4.89-5.03 (1H, m), 5.51 (1H, d, J = 9.6 Hz), 5.89 (1H, t, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 5.81-6.06 (3H, m), 6.82 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 7.2 Hz), 6.97-7.15 (7H, m), 7.32 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.41 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3241, 1746, 1642, 1512, 1275, 1236, 1113, 772 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>F<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 64.92; H, 4.92; N, 2.44. Found: C, 64.87; H, 4.84; N, 2.30.

## 【0515】実施例383

コハク酸 (1RS, 2SR)-2-[ (6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-イルカルボニル) アミノ]-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル メチル N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド (0.301 g (0.566ミリモル)、コハク酸モノメチルモノクロリド 0.10 ml (0.85ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0.14 g (1.13ミリモル) のアセトニトリル 15 ml 溶液を 80°C で2時間撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1-2/1)、目的物を得た。白色固体 収量 0.365 g 収率 100% 酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して、白色結晶を得た。

mp 170-171°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.92-2.00 (2H, m), 2.18-2.24 (2H, m), 2.61-2.81 (7H, m), 3.02 (1H, dd, J = 4.2 Hz, 14.4 Hz), 3.50 (3H, s), 4.87-4.97 (1H, m), 5.85 (1H, t, J = 5.2 Hz, 11.9 Hz), 5.89 (1H, t, J = 2.8 Hz, 53.0 Hz), 5.90 (1H, d, J = 9.9 Hz), 6.03 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.16 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 7.5 Hz), 6.99-7.13 (7H, m), 7.30 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.43 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3239, 1742, 1640, 1512, 1223, 1165, 1128 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>33</sub>H<sub>28</sub>F<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 63.25; H, 5.00; N, 2.17. Found: C, 63.21; H, 5.03; N, 2.13.

## 【0516】実施例384

コハク酸 (1RS, 2SR)-2-[ (6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-イルカルボニル) アミノ ]-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル水素

N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.566 g (1.065ミリモル) とコハク酸クロリド 0.41 g (2.66ミリモル) のアセトニトリル 30 ml 溶液に、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0.26 g (2.13ミリモル) を加え、70°Cで3時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、水 30 ml を加え、そのまゝ 5 時間攪拌した。これを希塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル=1/1-酢酸エチル)、ジソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。淡褐色粉末 収量 0.466 g 収率 69%

mp 154-155°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.92-2.01 (2H, m), 2.17-2.23 (2H, m), 2.58-2.77 (7H, m), 3.04 (1H, dd, J = 3.8 Hz, 14.3 Hz), 4.89-4.99 (1H, m), 5.71 (1H, d, J = 9.3 Hz), 5.85 (1H, td, J = 5.1 Hz, 11.7 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.00 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.06 (1H, d, J = 5.1 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 1.4 Hz, 7.7 Hz), 6.98-7.13 (7H, m), 7.30 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.41 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.6 Hz); IR (KBr) 3243, 3067, 2940, 1734, 1640, 1512, 1211, 1155, 1123 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>33</sub>H<sub>29</sub>F<sub>8</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: C, 61.87%; H, 4.88%; N, 2.19%. Found: C, 61.78%; H, 4.77%; N, 2.15.

#### 【0517】実施例385

コハク酸ナトリウム (1RS, 2SR)-2-[ (6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-イルカルボニル) アミノ ]-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル

コハク酸 (1RS, 2SR)-2-[ (6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-イルカルボニル) アミノ ]-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル水素 1.65 mg (0.261ミリモル) のテトラヒドロフラン 2 ml 溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.26 ml (0.26ミリモル) を加え、室温で 3 分攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をエタノール-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。淡褐色粉末 収量 1.30 mg 収率 76%

mp 165-170°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.92-2.00 (2H, m), 2.17-2.23 (2H, m), 2.60-2.75 (7H, m), 3.03 (1H, dd, J = 3.9 Hz, 14.1 Hz), 4.90-5.00 (1H, m), 5.66 (1H, d, J = 9.6 Hz), 5.85 (1H, td, J = 5.3 Hz, 10.5 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 6.01 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.04 (1H, d, J = 5.1 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 1.5 Hz, 7.5 Hz), 6.99-7.13 (7H, m), 7.29 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.40 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.9 Hz); IR (KBr) 3400-2900, 1730, 1640, 1534, 1514, 1200, 1159, 1128 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>33</sub>H<sub>29</sub>F<sub>8</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: C, 57.48%; H, 4.82%; N, 2.03%. Found: C, 57.49%; H, 4.46%; N, 1.88.

#### 【0518】実施例386

N-(tert-ブトキシカルボニル) グリシン (1RS, 2SR)-2-[ (6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-イルカルボニル) アミノ ]-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピルエステル

N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-カルボキサミド 0.304 g (0.572ミリモル)、BOC-グリシン 0.12 g (0.69ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0.14 g (1.14ミリモル)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 0.16 g (0.86ミリモル) のアセトニトリル 10 ml 溶液を、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去して、目的物を得た。白色固体 収量 0.411 g 収率 100%

mp 151-152°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1.41 (9H, s), 1.93-2.01 (2H, m), 2.18-2.24 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.70 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 14.4 Hz), 3.04 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 14.3 Hz), 3.91-4.06 (2H, m), 4.91-5.00 (1H, m), 5.07 (1H, br t, J = 4.5 Hz), 5.68 (1H, d, J = 9.9 Hz), 5.86 (1H, td, J = 5.4 Hz, 12.0 Hz), 5.89 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.1 Hz), 6.02 (1H, d, J = 11.7 Hz), 6.11 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.87 (1H, dd, J = 7.2 Hz), 7.01-7.13 (7H, m), 7.31 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.41 (2H, dd, J = 5.4 Hz, 8.7 Hz); IR (KBr) 3370, 3310, 2936, 1750, 1684, 1638, 1512, 1225, 1196, 1157, 1125 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>36</sub>H<sub>27</sub>F<sub>8</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: C, 62.79%; H, 5.42%; N, 4.07%. Found: C, 62.60%; H, 5.49%; N, 4.00.

#### 【0519】実施例387

グリシン (1RS, 2SR)-2-[ (6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-イルカルボニル) アミノ ]-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピルエステル塩酸塩  
 N-(tert-ブトキシカルボニル) グリシン (1RS, 2SR)-2-[ (6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-イルカルボニル) アミノ ]-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピルエステル塩酸塩  
 N-(tert-ブトキシカルボニル) グリシン (1RS, 2SR)-2-[ (6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテン-1-イルカルボニル) アミノ ]-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピルエステル塩酸塩  
 粉末 収量 0.270 g 収率 85%  
 mp 174-177°C (dec.); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 00, 300 MHz) δ 1.8-1.96 (2H, m), 2.19-2.24 (2H, m), 2.63-2.72 (3H, m), 3.24 (1H, dd, J = 3.3 Hz, 14.1 Hz), 3.90 (1H, d, J = 17.1 Hz), 3.99 (1H, d, J = 17.1 Hz), 4.86-4.98 (1H, m), 5.69-5.79 (2H, m), 6.04 (1H, d, J = 6.9 Hz), 6.24 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 52.6 Hz), 6.59 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 7.5 Hz), 7.00 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.10-7.17 (5H, m), 7.23 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.38 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.55 (2H, dd, J = 5.3 Hz, 8.9 Hz); IR (KBr) 3283, 3100-2800, 1744, 1640, 1514, 1271, 1233, 1200, 1125 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>31</sub>H<sub>39</sub>ClF<sub>8</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>·0.5H<sub>2</sub>O: C, 58.72; H, 4.93; N, 4.42. Found: C, 58.46; H, 4.84; N, 4.51.

#### 【0520】実施例388

コハク酸 (1RS, 2SR)-2-[ (4-フルオロ-1-ナフトイル) アミノ ]-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル水素  
 4-フルオロ-N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] ナフタレン-1-カルボキシミド, 6.64 g (1.245ミリモル) とコハク酸クロリド 0.48 g (3.11ミリモル) のアセトニトリル 30 ml 溶液に、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0.30 g (2.49ミリモル) を加え、70°Cで3時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、水 30 ml を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。これを希塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1-酢酸エチル)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。淡褐色粉末 収量 0.438 g 収率 5.6%  
 mp 181-182°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ

2.70-2.76 (4H, m), 2.84 (1H, dd, J = 11.7 Hz, 14.4 Hz), 3.07 (1H, dd, J = 3.9 Hz, 14.4 Hz), 4.93-5.02 (1H, m), 5.94 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 53.0 Hz), 6.27 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.01-7.32 (8H, m), 7.40-7.53 (5H, m), 8.03 (1H, d, J = 9.0 Hz); IR (KBr) 3308, 3100-2800, 1740, 1723, 1640, 1624, 1530, 1516, 1235, 1179, 1119 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>32</sub>H<sub>25</sub>F<sub>8</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: C, 60.67; H, 3.98; N, 2.21. Found: C, 60.37; H, 3.76; N, 2.05.

#### 【0521】実施例389

コハク酸ナトリウム (1RS, 2SR)-2-[ (4-フルオロ-1-ナフトイル) アミノ ]-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル  
 コハク酸 (1RS, 2SR)-2-[ (4-フルオロ-1-ナフトイル) アミノ ]-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピル水素 2.42 mg (0.382ミリモル) のテトラヒドロフラン 2 ml 溶液に、1 規定当量ナトリウム水溶液 0.38 ml (0.38ミリモル) を加え、室温で5分攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をエタノール-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。淡褐色粉末 収量 1.65 mg 収率 6.6%  
 mp 192-198°C; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 2.42-2.64 (4H, m), 2.81 (1H, dd, J = 11.7 Hz, 13.2 Hz), 3.08 (1H, dd, J = 2.1 Hz, 13.5 Hz), 4.68-4.79 (1H, m), 5.93 (1H, d, J = 6.9 Hz), 6.73 (1H, tt, J = 2.9 Hz, 51.8 Hz), 7.08-7.42 (10H, m), 7.50 (2H, dd, J = 5.7 Hz, 8.4 Hz), 7.58 (1H, t, J = 7.4 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.73 (1H, d, J = 9.3 Hz); IR (KBr) 3304, 1738, 1842, 1574, 1530, 1514, 1119 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>32</sub>H<sub>24</sub>F<sub>8</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Na·1.0H<sub>2</sub>O: C, 57.06; H, 3.89; N, 2.08. Found: C, 56.79; H, 3.86; N, 1.90.

#### 【0522】実施例390

N-(tert-ブトキシカルボニル) グリシン (1RS, 2SR)-2-[ (4-フルオロ-1-ナフトイル) アミノ ]-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピルエステル  
 4-フルオロ-N-[ (1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) ベンジル] エチル] ナフタレン-1-カルボキシミド 0.486 g (0.911ミリモル)、BOC-グリシン 0.19 g (0.909ミリモル)、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0.22 g (1.82ミリモル)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 0.26 g (1.37ミリモル) のアセトニトリル 20 ml 溶液

を、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルに希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテルヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量 0.582 g 収率 93%

mp 126-127°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1.33 (9H, s), 2.81 (1H, dd,  $J = 11.0$  Hz, 14.6 Hz), 3.10 (1H, dd,  $J = 3.9$  Hz, 14.4 Hz), 3.93 (1H, dd,  $J = 6.0$  Hz, 17.4 Hz), 4.04 (1H, dd,  $J = 5.9$  Hz, 1.9 Hz), 4.98-5.09 (2H, m), 5.88 (1H, tt,  $J = 2.8$  Hz, 53.2 Hz), 6.08 (1H, d,  $J = 9.9$  Hz), 6.26 (1H, d,  $J = 3.9$  Hz), 7.00 (1H, dd,  $J = 7.8$  Hz, 9.9 Hz), 7.08-7.19 (6H, m), 7.32 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.40-7.54 (4H, m), 7.62 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.06 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz); IR (KBr) 3360, 3297, 2982, 1746, 1682, 1642, 1530, 1514, 1227, 2300, 1161, 1125  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_5$ : C, 60.87; H, 4.67; N, 4.06. Found: C, 60.73; H, 4.65; N, 4.05.

#### [0523] 実施例 391

グリシン (1 RS, 2 SR) -2- [(4-フルオロ-1-ナフトイル) アミノ] -1-(4-フルオロフェニル) -3-[3-(1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピルエステル塩酸塩 N-(tert-ブチルキシルボニル) グリシン (1 RS, 2 SR) -2- [(4-フルオロ-1-ナフトイル) アミノ] -1-(4-フルオロフェニル) -3-[3-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) フェニル] プロピルエステル 0.404 g (0.585 ミリモル)、濃塩酸 0.4 ml、メタノール 6 ml の混合物を 5°C で 1 時間撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をジエチルエーテルより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量 0.331 g 収率 90%

mp 209-212°C (dec.);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  2.78 (1H, dd,  $J = 11.9$  Hz, 14.3 Hz), 3.33 (1H, dd,  $J = 3.9$  Hz, 14.3 Hz), 3.95 (1H, d,  $J = 17.4$  Hz), 4.04 (1H, d,  $J = 17.4$  Hz), 4.98-5.06 (1H, m), 6.08 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 6.249 (1H, t,  $J = 2.9$  Hz, 52.7 Hz), 7.00 (1H, dd,  $J = 5.4$  Hz, 8.1 Hz), 7.07 (1H, dd,  $J = 7.7$  Hz, 10.1 Hz), 7.14-7.28 (6H, m), 7.36-7.41 (2H, m), 7.51-7.61 (3H, m), 8.03 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz); IR (KBr) 3301, 3100-2800, 1740, 1644, 1514, 1275, 1235, 1206, 1121  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{ClF}_6\text{N}_2\text{O}_5$ : C, 56.66; H, 4.12; N, 4.40. Found: C, 56.81; H, 4.35; N, 4.62.

#### [0524] 実施例 392

コハク酸 (1 RS, 2 SR) -3-(4-tert-ブチルフェニル) -2- [(5-クロロ-1-ナフトイル) アミノ] -1-(4-フルオロフェニル) プロピルエステル N-[(1 RS, 2 SR) -1-(4-tert-ブチルベ

ンジル) -2-(3-クロロフェニル) -2-ヒドロキシエチル] -5-クロロ-1-ナフトアミド 0.499 g (0.985 ミリモル) とコハク酸プロピド 0.38 g (2.46 ミリモル) のアセトニトリル 30 ml 溶液に、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0.24 g (1.97 ミリモル) を加え、70°C で 3 時間撹拌した。反応液を室温に冷却した後、水 30 ml を加え、そのまま 0.5 時間撹拌した。これを希塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1-1/1)、ジイソプロピルエーテルヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.325 g 収率 54%

mp 161-162°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1.31 (9H, s), 2.63-2.84 (5H, m), 3.02 (1H, dd,  $J = 4.1$  Hz, 14.0 Hz), 4.98-5.06 (1H, m), 5.97 (1H, d,  $J = 9.3$  Hz), 6.21 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.18-7.54 (11H, m), 8.28 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz); IR (KBr) 3300-3020, 2961, 1734, 1644, 1532, 1213, 1165, 783  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{40}\text{H}_{39}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5$ : 0.5H<sub>2</sub>O: C, 66.34; H, 5.57; N, 2.28. Found: C, 66.28; H, 5.34; N, 2.28.

#### [0525] 実施例 393

コハク酸ナトリウム (1 RS, 2 SR) -3-(4-tert-ブチルフェニル) -2- [(5-クロロ-1-ナフトイル) アミノ] -1-(4-フルオロフェニル) プロピルコハク酸 (1 RS, 2 SR) -3-(4-tert-ブチルフェニル) -2- [(5-クロロ-1-ナフトイル) アミノ] -1-(4-フルオロフェニル) プロピルエステル 2.17 mg (0.358 ミリモル) のテトラヒドロフラン 3 ml 溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.36 ml (0.36 ミリモル) を加え、室温で 5 分撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をメタノール-ジエチルエーテルヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量 2.00 mg 収率 89%

mp 174-178°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  1.30 (9H, s), 2.53-2.58 (2H, m), 2.65-2.83 (3H, m), 3.00 (1H, dd,  $J = 2.7$  Hz, 14.4 Hz), 4.89-4.98 (1H, m), 6.17 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.20-7.54 (11H, m), 8.28 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz); IR (KBr) 3245, 2965, 1730, 1640, 1574, 1418, 1157, 785  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{NaO}_5$ : 1.0H<sub>2</sub>O: C, 63.16; H, 5.30; N, 2.17. Found: C, 62.93; H, 5.57; N, 2.04.

#### [0526] 実施例 394

コハク酸 (1 RS, 2 SR) -2- [(5-クロロ-1-ナフトイル) アミノ] -1-(4-フルオロフェニル) -3-[4-(トリフロロメチル) フェニル] プロピルエステル 5-クロロ-N-[(1 RS, 2 SR) -2-(4-フルオロ

フェニル)-2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]エチル]ナフタレン-1-カルボキシミド 0.549 g (1.094ミリモル)とコハク酸クロリド 0.42 g (2.73ミリモル)のアセトニトリル 30 ml 溶液に、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0.27 g (2.19ミリモル)を加え、70°Cで3時間撹拌した。反応液を室温に冷却した後、水 30 ml を加え、そのまま 0.5 時間撹拌した。これを希硫酸で酸性とした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=2/1-1/1)ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.408 g 収率 62%

mp 228-229°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 2.65-2.79 (4H, m), 2.87 (1H, dd, J = 11.7 Hz, 13.5 Hz), 3.13 (1H, dd, J = 3.3 Hz, 14.1 Hz), 4.94-5.04 (1H, m), 6.21 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.08-7.23 (5H, m), 7.38 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.47-7.54 (6H, m), 7.75 (1H, d, J = 9.6 Hz), 8.25 (1H, d, J = 8.4 Hz); IR (KBr) 3300-2640, 1730, 1636, 1528, 1510, 1323, 1221, 1177, 1155, 1109 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 61.30; H, 4.08; N, 2.31. Found: C, 61.21; H, 3.72; N, 2.36.

#### 【0527】実施例395

コハク酸ナトリウム (1RS, 2SR)-2-[5-クロロ-1-ナフトイル)アミノ]-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル

コハク酸 (1RS, 2SR)-2-[5-クロロ-1-ナフトイル)アミノ]-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル水素 2.14 mg のテトラヒドロフラン 3 ml 溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液 0.36 ml (0.36ミリモル)を加え、室温で5分撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をメタノール-ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。淡黄色非晶粉末 収量 1.32 mg

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>-CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) δ 2.54-2.79 (4H, m), 2.91 (1H, dd, J = 11.7 Hz, 14.1 Hz), 3.08 (1H, dd, J = 2.6 Hz, 14.0 Hz), 4.86-4.93 (1H, m), 6.18 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.40-7.22 (4H, m), 7.26 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.47-7.55 (6H, m), 8.26 (1H, d, J = 8.1 Hz); IR (KBr) 3650-2940, 1730, 1640, 1574, 1539, 1512, 1327, 1159, 1123 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>31</sub>H<sub>25</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 57.84; H, 3.95; N, 2.18. Found: C, 57.68; H, 3.97; N, 2.13.

#### 【0528】実施例396

コハク酸 (1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(フルオロ-1-ナフトイル)アミノ]-3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-6-イル)プロピル水素 4-フルオロ-N-[(1RS, 2SR)-2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-[2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-6-イル)メチル]エチル]-1-ナフトアミド 0.278 g (0.508ミリモル)とコハク酸クロリド 0.20 g (1.27ミリモル)のアセトニトリル 30 ml 溶液に、4-N, N-ジメチルアミノピリジン 0.12 g (1.02ミリモル)を加え、70°Cで3時間撹拌した。反応液を室温に冷却した後、水 30 ml を加え、そのまま 0.5 時間撹拌した。これを希硫酸で酸性とした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン/酢酸エチル=2/1-1/1)ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色結晶 収量 0.184 g 収率 56%

mp 196-197°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 2.71-2.75 (4H, m), 2.78 (1H, dd, J = 11.4 Hz, 14.4 Hz), 2.98 (1H, dd, J = 3.6 Hz, 14.7 Hz), 4.89-4.98 (1H, m), 6.33 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.01-7.16 (6H, m), 7.27 (1H, dd, J = 5.4 Hz, 8.1 Hz), 7.38-7.54 (6H, m), 8.05 (1H, d, J = 7.8 Hz); IR (KBr) 3285-2620, 1728, 1512, 1279, 1223, 1159, 1084 cm<sup>-1</sup>; Anal. Calcd for C<sub>32</sub>H<sub>23</sub>F<sub>8</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 58.54; H, 3.68; N, 2.13. Found: C, 58.76; H, 3.85; N, 2.31.

#### 【0529】実施例397

コハク酸ナトリウム (1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-2-[5-(フルオロ-1-ナフトイル)アミノ]-3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-6-イル)プロピル

コハク酸 (1RS, 2SR)-1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(フルオロ-1-ナフトイル)アミノ]-3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-6-イル)プロピル水素 1.45 mg のテトラヒドロフラン 3 ml 溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液 0.22 ml (0.22ミリモル)を加え、室温で5分撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をメタノール-ジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物を得た。白色粉末 収量 79 mg

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>-CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) δ 2.54-2.76 (4H, m), 2.85 (1H, dd, J = 11.6 Hz, 14.3 Hz), 2.98 (1H, dd, J = 3.5 Hz, 14.3 Hz), 4.89-4.86 (1H, m), 6.21 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.03-7.14 (6H, m), 7.25 (1H, dd, J = 5.4 Hz, 7.8 Hz), 7.40 (1H, dd, J

= 6.5 Hz, 8.6 Hz), 7.50-7.53 (4H, m), 8.04 (1H, d, J = 8.7 Hz); IR (KBr) 3630-2930, 1728, 1642, 1601, 1574, 1512, 1279, 1227, 1157, 1084  $\text{cm}^{-1}$ ; Anal. Calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{FeNO}_7\text{Na} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 55.18; H, 3.62; N, 2.01. Found: C, 55.41; H, 3.67; N, 2.00.  
【0530】

【発明の効果】本発明の化合物(I)および化合物(I')は、低れたコレステリルエステル転送蛋白阻害作用等を有するので、これらの化合物を含有する医薬製剤は、例えば、脂質低下剤等として安全かつ有利に用いることができる。

---

フロントページの続き

(51)Int. Cl. 7	識別記号	F I	テマール (参考)
A 61 K	31/275	A 61 K 31/275	4 C 05 6
	31/341	31/341	4 C 06 2
	31/343	31/343	4 C 08 6
	31/351	31/351	4 C 20 6
	31/357	31/357	4 H 00 6
	31/36	31/36	
	31/381	31/381	
	31/42	31/42	
	31/426	31/426	
	31/44	31/44	
	31/4409	31/4409	
	31/47	31/47	
A 61 P	3/06	A 61 P 3/06	
	9/04	9/04	
	9/10	9/10	
	43/00	43/00	1 1 1
	1 1 1		1 2 3
	1 2 3		
C 07 C	233/19	C 07 C 233/19	
	233/21	233/21	
	233/22	233/22	
	233/60	233/60	
	233/63	233/63	
	233/73	233/73	
	235/48	235/48	
	235/66	235/66	
	235/82	235/82	
	235/84	235/84	
	237/48	237/48	
	255/57	255/57	
	255/60	255/60	
	271/16	271/16	
	271/22	271/22	
	275/28	275/28	
	311/17	311/17	
	323/40	323/40	
	323/60	323/60	
C 07 D	213/40	C 07 D 213/40	
	213/61	213/61	
	213/64	213/64	

213/65  
215/50  
261/12  
277/28  
307/52  
307/54  
307/79  
309/38  
317/46  
317/68  
319/20  
321/10  
333/24  
333/54  
333/68  
// C O 7 M 7:00  
9:00

213/65  
215/50  
261/12  
277/28  
307/52  
307/54  
307/79  
309/38  
317/46  
317/68  
319/20  
321/10  
333/24  
333/54  
333/68  
C O 7 M 7:00  
9:00

(72)発明者 山本 敏弘  
大阪府吹田市山田西1丁目7番C-1206号

Fターム(参考) 4C022 A05  
4C023 EA11  
4C033 AD10  
4C037 AA01 HA30 PA01  
4C055 AA01 BA01 BA02 BA03 BA13  
BA28 BA42 BB04 BB07 CA01  
CA02 CA42 CB04 DA01 DA08  
DA28 FA03  
4C056 AA01 AB01 AC01 AD01 AE03  
AF05  
4C062 CC41  
4C086 AA01 AA02 AA03 BA02 BA03  
BA06 BA07 BA08 BA13 BA15  
BA16 BA17 BC29 BC67 BC82  
MA01 MA04 NA14 NA15 ZA36  
ZC31 ZC33  
4C206 AA01 AA02 AA03 BA07 GA26  
HA14 MA01 MA04 NA14 ZA36  
ZC33 ZC41  
4H006 AA01 AA03 AB20 AB23 BJ20  
BJ30 BJ50 BM10 BM30 BM71  
BM72 BM73 BN10 BP30 BP60  
BR60 BR70 BT12 BV22 BV42  
BV53 BV62 BV72 RA10 RA12  
TA04 TB40 TB52